ФАРМАКОЛОГИЯ
И
ТОКСИКОЛОГИЯ

ВЫПУСК 7 1972

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ УССР [redacted]

ФАРМАКОЛОГИЯ
И
ТОКСИКОЛОГИЯ

Республиканский межведомственный сборник

Выпуск 7

«ЗДОРОВ'Я», КИЕВ — 1972

В сборнике рассматриваются механизмы действия и лечебной эффективности сердечно-сосудистых, противовоспалительных, цитостатических, нейротропных и других лекарственных препаратов. Представлены также новые данные о терапии интоксикаций, вызываемых промышленными ядами и ядохимикатами, которые применяются в сельском хозяйстве.

Рассчитан на научных работников, проводящих исследования в области токсикологии, фармакологии, патофизиологии, гигиены, биохимии, синтеза химических веществ и смежных с ними проблем, а также на практических врачей и студентов старших курсов медицинских и фармацевтических институтов.

5—3—1
140—72 М

АДРЕНЕРГИЧЕСКИЙ КОМПОНЕНТ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ РЕГУЛЯЦИИ СОСУДИСТОГО ТОНУСА

А. И. Черкес, С. Б. Французова, И. С. Чекман. Киев

Результаты многочисленных исследований последних лет свидетельствуют о роли симпатических медиаторов — катехоламинов (КА) в патогенезе ряда заболеваний сердечно-сосудистой системы.

Нами установлено, что при введении пирилена в дозе 10% от $ЛД_{50}$ проявляется выраженная тенденция к увеличению содержания КА в миокарде, а уровень адреналина в надпочечниках остается в пределах контрольных цифр. При увеличении дозы пирилена наблюдаются более значительные сдвиги в содержании КА. Уровень их в миокарде возрастает на 56% с восстановлением через 12 часов, а содержание адреналина в надпочечниках превышает контрольные цифры на 58%. Через 12 часов уровень адреналина в надпочечниках остается еще повышенным на 37%. Такая же направленность изменений наблюдается и при введении гексония.

Исходя из современных представлений о строении «нейрохимического передатчика» (Brodie и Beaven, 1963; Kopin, 1964), кинетику вызываемого ганглиолитиками повышения уровня КА можно представить следующим образом. В условиях динамического равновесия уровня КА синтез (S) предположительно равен совокупности пассивной диффузии через клеточную мембрану (Д) (диффундирует избыток постоянно образующихся КА) и степени высвобождения их на «адренорецептор» (R), то есть $S = D + R$.

В свою очередь степень диффузии КА через мембрану (Д) определяется коэффициентом диффузии ($К_д$) и градиентом концентрации КА внутри (C_1) и снаружи (C_2) мембраны депо, то есть $S = K_д(C_1 - C_2) + R$. Следовательно, при определенном уровне синтеза КА (S) количество депонированного амина может изменяться в зависимости от степени диффузии или степени высвобождения КА на адренореактивные структуры.

При применении ганглиолитиков в результате блокады симпатических ганглиев прекращается проведение раздражения по сим-

патическим нервам и, следовательно, высвобождение КА на адренорецепторы (R) под влиянием нервных импульсов, как можно предположить, практически становится равным нулю. Таким образом, потеря депонированных КА будет определяться только степенью диффузии (Д). Так как последняя пропорциональна диффузионному градиенту (C_1—C_2), то C_1— концентрация КА внутри клетки, то есть в тканевых депо, будет нарастать до тех пор, пока диффузия не обеспечит такую степень высвобождения КА, которая восстановит исходный динамический уровень аминов в тканевых структурах.

Изложенная теоретическая предпосылка согласуется как с нашими данными в отношении влияния пирилена и гексония на уровень КА, так и с данными Herrting и соавт. (1952), Brodie и Beaven (1963), Bhagat (1963).

В проведенных исследованиях действие ганглиолитиков сопоставлялось с действием симпатолитика орнида и ингибитора моноаминоксидазы — ипразида. Установлено, что орнид через 1 час после введения (50 *мг/кг)* не изменяет уровня КА в миокарде и снижает содержание адреналина в надпочечниках на 32%. При введении ипразида (100 *мг/кг*) через 21 час содержание КА в миокарде возрастает на 26%; подобно орниду ипразид уменьшает уровень адреналина в надпочечниках (на 41% по сравнению с контролем).

Влияние исследуемых веществ на процессы высвобождения КА изучалось путем установления у этих соединений так называемого «антирезерпинового» и «антигуанетидинового» действия. Из данных литературы известно (М. Л. Беленький, М. А. Витолиня, 1964; Brodie и соавт., 1957—1960; Carlsson и соавт., 1957; Cass и соавт., 1960; Shore, 1962; Kuntzmann и Jacobson, 1964, и др.), что резерпин и гуанетидин значительно уменьшают тканевые резервы КА. Резерпинизация животных рассматривается как своеобразная фармакологическая модель, позволяющая изучать как сам процесс высвобождения КА, так и различные влияния на его течение.

В наших опытах резерпин в дозе 2 *мг/кг* через 18 часов после введения снижает содержание КА в миокарде на 54,3%, уровень адреналина в надпочечниках падает и составляет 45,8% исходного.

Пирилен и гексоний при предварительном введении уменьшают способность резерпина «истощать» содержание КА в миокарде. Если при введении одного резерпина это снижение составляло 54,3%, то при предварительном введении пирилена оно равнялось 32,8%, гексония —39,5%. Подобные данные были получены рядом авторов (Kärki и соавт., 1959; Hertting и соавт., 1962) при исполь-

зовании других ганглиолитиков (пентолиний, хлоризондамин и пр.).

В отношении надпочечников влияние пирилена и гексония может расцениваться как тенденция к задержке опустошающего действия резерпина в отношении запасов адреналина. Орнид и ипразид при предварительном введении также обладают «антирезерпиновой активностью». Снижение уровня КА в миокарде при предварительном введении орнида составляло 32,2%, а ипразида — 14,1% против 54,3% у крыс, получавших только резерпин. В отношении надпочечников орнид и ипразид неэффективны, так как не изменяют влияния резерпина. Содержание адреналина в надпочечниках крыс, получавших предварительно орнид и ипразид, остается значительно сниженным, соответственно на 50,2% и 55,3%.

Наряду с резерпином значительное обеднение тканевых резервов КА вызывает гуанетидин, который, по данным Brodie и соавт. (1965), вызывает стойкую деполяризацию пресимпатических нервных окончаний, в результате чего повышается проницаемость мембраны нервных окончаний и происходит высвобождение КА. В наших опытах гуанетидин в дозе 30 *мг/кг* через 18 часов после введения приводит к снижению содержания катехоламинов в миокарде на 41,8% по сравнению с контролем. Запасы адреналина в надпочечниках под действием гуанетидина не изменяются.

Нами установлено, что пирилен, орнид и ипразид при предварительном введении обладают выраженной «антигуанетидиновой активностью», то есть уменьшают присущую гуанетидину способность высвобождать КА из тканевых депо сердечной мышцы. Из исследованных соединений наибольшую «антигуанетидиновую активность» проявляет ипразид; пирилен и орнид в этом отношении почти равноценны. Если при введении одного гуанетидина резервные запасы КА в миокарде снижаются на 41,8%, то при предварительном введении пирилена снижение составляет 12,9%, орнида —9,6%; при предварительном введении ипразида наблюдается полное восстановление тканевых резервов КА в миокарде. В специальной серии опытов установлено, что ганглиолитики (пирилен и гексоний) и ипразид не препятствуют усвоению норадреналина миокардом крыс. Исключение составляет орнид, который тормозит интенсивность поглощения экзогенного норадреналина.

Таким образом, орнид тормозит не только высвобождение КА, но и их поглощение адренергическими структурами. В отличие от орнида ганглиолитики тормозят высвобождение КА, но не препятствуют их усвоению в депо.

Надо полагать, что повышение уровня КА в миокарде под влиянием ганглиолитиков обусловливается торможением высво-

бождения медиатора на концах симпатических нервных волокон при неизмененном или даже повышенном усвоении норадреналина адренергическими структурами.

При действии ипразида к этим факторам присоединяется и связанное с ингибицией моноаминоксидазы нарушенное дезаминирование КА. Что же касается орнида, то способность его тормозить не только высвобождение норадреналина, но и его поглощение адренергическими структурами миокарда, по-видимому, обусловливает неизмененный динамический уровень КА в последнем.

С помощью гистохимических методов нами установлено, что пирилен и гексоний значительно увеличивают насыщение хромаффинных клеток мозгового вещества надпочечников КА. В отличие от ганглиолитиков орнид и ипразид значительно уменьшают интенсивность насыщения хромаффинных клеток КА. Резерпин вызывает резкое уменьшение интенсивности этой реакции. Пирилен и гексоний при предварительном (до резерпина) введении проявляют некоторую тенденцию ослаблять вызываемое резерпином резкое снижение интенсивности гистохимической реакции на КА.

Следует отметить, что наблюдается параллелизм данных биохимического и гистохимического исследований. Гистохимические исследования подтверждают данные о том, что орнид в отличие от ганглиолитиков не блокирует механизм высвобождения адреналина из надпочечников. Об этом свидетельствует также усиление орнидом прессорной реакции на введение ганглиостимулятора (диметилфенилпиперазиний иодида) животным с сохраненными надпочечниками, в то время как у адреналэктомированных животных эта реакция отсутствует (С. Б. Французова, 1967).

К числу антиадренергических средств с ферментным механизмом действия относятся ингибиторы моноаминоксидазы (ИМАО), которые применяются в психиатрической практике, для лечения стенокардии и гипертонической болезни. Известно, что способностью угнетать моноаминоксидазу (МАО) обладают производные гидразина и так называемые негидразиновые производные. К числу последних относятся изученные нами (И. С. Чекман, 1966, 1967) третичные и четвертичные производные пропиниламина, синтезированные И. Б. Симоном. Установлено, что третичное производное пропиниламина (N-метил-N/2-пропинил/бензиламин-хлоргидрат-паргилин) и его ортохлорное производное — хлорзимин обладают выраженным угнетающим действием на МАО in vitro и in vivo. По силе угнетающего влияния на активность этого фермента они значительно превосходят ипразид. Изменения химической структуры паргилина, приводящие к замещению третичного азота четвертичным, сопровождаются значительным уменьшением

специфического ингибирующего влияния на фермент ($И_{50}$ паргилина$=4 \cdot 10^{-7}$М, $И_{50}$-четвертичных$=5 \cdot 10^{-4}$М). Несмотря на этот факт, который подтверждает значение атомности азота в проявлении специфических ингибирующих свойств этих соединений, их гипотензивная активность в острых опытах была равноценна. Установлено, что паргилин и хлорзимин эффективны как гипотензивные средства при экспериментальной рефлексогенной гипертензии у кроликов. Мы полагаем, что в основе их гипотензивного действия в острых и хронических опытах лежат различные механизмы. В первом случае оно обусловлено снижением возбудимости сосудодвигательного центра и прямым миотропным действием, которое подтверждено в опытах на изолированной полоске аорты по методу Тринуса. При добавлении хлорзимина за 2 часа до введения адреналина отмечается значительное снижение сократительной способности полоски.

Установлено, что производные пропиниламина при предварительном введении уменьшают высвобождающее действие резерпина на депо КА миокарда. С целью дальнейшего изучения влияния этих веществ на процесс высвобождения норадреналина проведены опыты на адреналэктомированных кошках, прессорный эффект у которых вызывался ДМФП. По литературным данным, этот эффект обусловлен стимуляцией мозгового вещества надпочечников и постганглионарных симпатических нервных окончаний. Следует отметить, что адреналэктомия не снижает прессорного эффекта ДМФП; введение последнего адреналэктомированным кошкам на фоне паргилина значительно уменьшает прессорную реакцию.

Наличие «антирезерпиновой» активности у этих соединений и их способность устранять прессорный эффект ДМФП у адреналэктомированных животных расценивается нами как «бретилиоподобное действие». В развитии гипотензивного эффекта имеет значение и образование псевдомедиатора (Kopin и соавт., 1965). Именно эти обстоятельства играют роль в механизме гипотензивного действия ИМАО в хронических опытах.

Проведенные исследования дают основание полагать, что различные по химической структуре и характеру действия соединения — ганглиолитики (пирилен, гексоний), симпатолитики (орнид) и ИМАО (ипразид, паргилин, хлорзимин) имеют общую сторону в механизме действия, которая проявляется в способности тормозить высвобождение норадреналина на концах симпатических нервных волокон. Следует отметить различие в реакции депо КА надпочечников на изученные гипотензивные средства — ганглиолитики увеличивают содержание в них адреналина, в то время как орнид и ИМАО оказывают противоположный эффект.

К ФАРМАКОЛОГИИ НОВЫХ СИМПАТОЛИТИКОВ ПРОИЗВОДНЫХ АРАЛКИЛСУЛЬФОНИЯ

В. Г. Дужак. Киев

Ранее нами (В. Г. Дужак, В. Д. Бойко, 1968, 1971) установлено, что ортохлор- и ортобромзамещенные бензилдиметилсульфония обладают сильным симпатолитическим действием. Настоящее исследование посвящено сравнительному изучению гипотензивной активности и токсичности этих соединений. Для сравнения проведены параллельные исследования с орнидом в аналогичных опытах.

В опытах на белых крысах установлено, что внутривенное введение орнида или сульфониевых солей (Г-33 или Г-36) постоянно сопровождается трехфазной реакцией кровяного давления: вначале на 1—3-й мин. артериальное давление резко снижается, во второй фазе наблюдается подъем давления — оно либо нормализуется, либо (в большинстве опытов) поднимается выше исходного уровня, а затем через 10—15 мин. наступает третья фаза, в которой отмечено постепенное и длительное снижение артериального давления. В этой фазе орнид в дозах 1, 2,5 и 4 *мг/кг* вызвал снижение артериального давления соответственно в среднем на $9\pm1{,}6$; $12\pm\pm2{,}1$ и $24\pm3{,}5\%$. В аналогичной постановке опытов соединение Г-36 (ортохлорбензилдиметилсульфоний метилсульфат) в дозах 5, 10 и 15 *мг/кг* снизило артериальное давление у крыс соответственно в среднем на $10\pm3{,}7$; $19\pm3{,}6$ и $29\pm7{,}3\%$. При введении соединения Г-33 (ортобромбензилдиметилсульфоний метилсульфат) в дозах 5,75, 11,5 и 15 *мг/кг* в третьей фазе наблюдается снижение артериального давления соответственно в среднем на $14\pm4{,}0$; $28\pm1{,}9$ и $27\pm1{,}1\%$. Анализ цифрового материала показывает, что увеличение дозы вещества влечет за собой усиление гипотензивной реакции лишь при введении орнида или препарата Г-36. При введении соединения Г-33 вначале увеличение дозы сопровождается усилением гипотензивной реакции, однако в дальнейшем повышение доз до 15 *мг/кг* не увеличивает гипотензивную реакцию.

На основании величин $ЕД_{30}$ и $ЛД_{50}$ была изучена широта фармакологического действия каждого из исследуемых препаратов. Индекс широты фармакологического действия наиболее высокий у соединений Г-33 и Г-36, что свидетельствует о преимуществе исследуемых сульфониевых солей перед используемым в практике орнидом.

Таблица 1. **Токсичность исследуемых симпатолитиков (М±σ) для мышей и крыс при разных путях введения**

Препарат	$ЛД_{50}$, *мг/кг*			Коэффициент всасывания
	Для крыс внутрибрюшинно	Для мышей		
		внутрибрюшинно	в желудок	
Орнид	42,5±2,7	36±2,5	250±33	6,9
Г-33	127±10	97±7,9	255±46	4,7
Г-36	145±10	146±8,6	286±25,6	1,96

В опытах на мышах и крысах нами показано, что орнид обладает высокой токсичностью. Так, $ЛД_{50}$ для белых мышей составила 36±2,5 *мг/кг,* а для белых крыс —42,5±2,7 *мг/кг.*

В аналогичной серии опытов установлено, что симпатолитики сульфониевого ряда значительно менее токсичны, чем орнид. Следует отметить, что соединение Г-36 при внутрибрюшинном введении имеет одинаковую токсичность для мышей и крыс, а препарат Г-33 несколько более токсичен для мышей (табл. 1).

Анализ приведенных в табл. 1 данных показывает, что существует значительная разница между $ЛД_{50}$, полученными при внутрибрюшинном введении и при введении в желудок через зонд. Это свидетельствует о разной степени всасываемости исследуемых веществ. Лучше всего всасывается из желудочно-кишечного тракта препарат Г-36, меньше других всасывается орнид.

Таким образом, по сравнению с орнидом препараты Г-33 и Г-36 имеют большую широту фармакологического действия и лучше всасываются из желудочно-кишечного тракта.

ВЛИЯНИЕ ПРОЗЕРИНА И ФИЗОСТИГМИНА НА ГИПОТЕНЗИВНЫЙ ЭФФЕКТ ГАНГЛИОЛИТИКОВ

В. М. Тихоненко. Киев

Нами проведено сравнительное исследование влияния прозерина и физостигмина на гипотензивный эффект некоторых ганглиолитиков пирилена и ТП-2,2,6,6-тетраметилпиперидин толуолсульфоната (третичный и вторичный амины), гексония и пентамина (четвертичные аммониевые основания).

Опыты проводились на кроликах, наркотизированных внутримышечным введением уретана (1,2 *г/кг*). Артериальное давление в правой сонной артерии регистрировали с помощью ртутного мансметра на закопченной ленте кимо-

графа. Слева центральные концы блуждающего и аортального нервов помещали на серебряные электроды и раздражали прямоугольными импульсами от электронного стимулятора ИСЭ-01 с частотой 10 стимулов в 1 сек. и длительностью 0,5 *мсек.* Определяли гипотензивный эффект, прессорную реакцию артериального давления на пережатие a. carotis, прессорную реакцию артериального давления на электрическую стимуляцию центрального конца вагуса, депрессорную реакцию на стимуляцию центрального конца аортального нерва. Гипотензивный эффект ганглиолитиков определяли до и после введения прозерина или физостигмина. Рефлекторные сосудистые реакции определяли до введения ганглиолитиков, в течение их гипотензивного действия, а также после введения антихолинэстеразных препаратов и последующей инъекции ганглиолитиков. Ганглиолитики вводили внутривенно в эквимолярной дозе, равной 9,3 *мкмоль/кг*, прозерин (0,05—0,1 *мг/кг*) и физостигмин (0,1 *мг/кг*) вводили внутривенно за 10 мин. до применения ганглиолитика.

Установлено, что при предварительном введении прозерина и физостигмина ослабляется гипотензивное действие ганглиолитиков. Это проявляется уменьшением глубины гипотензивного эффекта и укорочением его длительности, что приводит к более быстрой нормализации артериального давления (табл. 1, 2).

Гипотензивное действие ганглиолитиков обычно сопровождалось угнетением, а иногда полной блокадой рефлекторных измене-

Таблица 1. **Гипотензивный эффект и длительность действия ганглиолитиков до и после предварительного (за 10 мин.) введения прозерина**

Препарат	Количество опытов	Гипотензивный эффект, %			Длительность действия, мин.		
		до прозерина	после прозерина	КА*	до прозерина	после прозерина	КА
Пирилен	8	46,5±3,8	31,0±4,2	0,67	40,0	23,4	0,55
ТП	7	58,5±1,2	36,3±3,1	0,62	41,5	23,8	0,57
Гексоний	7	45,4±3,8	21,1±3,0	0,46	21,4	10,6	0,51
Пентамин	6	40,1±3,6	23,1±3,7	0,56	15,2	7,7	0,51

* КА — коэффициент активности антихолинэстеразного препарата.

Таблица 2. **Гипотензивный эффект и длительность действия ганглиолитиков до и после предварительного (за 10 мин.) введения физостигмина**

Препарат	Количество опытов	Гипотензивный эффект, %			Длительность действия, мин.		
		до физостигмина	после физостигмина	КА	до физостигмина	после физостигмина	КА
Пирилен	8	41,6±4,3	26,5±3,3	0,64	42,8	25,5	0,58
ТП	5	55,7±2,6	38,0±5,4	0,68	37,4	21,4	0,57
Гексоний	6	44,4±2,8	26,4±4,0	0,6	19,8	10,7	0,54
Пентамин	5	38,7±5,2	20,2±6,8	0,52	14,4	7	0,49

ний артериального давления в ответ на пережатие a. carotis и электрическую стимуляцию центральных отрезков вагуса и аортального нерва, что объясняется угнетением ганглиолитиками ганглионарной передачи и нарушением передачи возбуждения в центральных звеньях соответствующих рефлекторных дуг (табл. 3, 4, 5). Характерно, что уменьшение гипотензивного действия ганглиолитиков под влиянием прозерина и физостигмина сопровождается рефлекторными изменениями артериального давления.

Таблица 3. **Величина сосудистых рефлекторных реакций (% к исходному) при действии ганглиолитиков и прозерина в момент максимального понижения артериального давления**

Препарат	Количество опытов	Прессорная реакция на пережатие сонных артерий		
		до прозерина	после прозерина	после прозерина и атропина
Пирилен	6	30,5±6,3	52,6±5,8	—
ТП	9	32,4±3,3	73,8±6,4	48,9±3,8
Гексоний	7	36,2±5,9	61,0±5,9	—
Пентамин	5	42,9±6,8	83,8±7,5	—

Таблица 4. **Величина сосудистых рефлекторных реакций (% к исходному) при действии ганглиоблокаторов и физостигмина в момент максимального понижения артериального давления**

Препарат	Количество опытов	Прессорная реакция на пережатие сонных артерий		
		до физостигмина	после физостигмина	после физостигмина и атропина
Пирилен	5	32,9±9,0	62,1±4,5	—
ТП	5	27,2±6,5	67,7±9,1	—
Гексоний	6	33,8±6,2	70,9±8,0	—
Пентамин	8	56,4±3,2	81,3±6,1	71,6±2,9

Таблица 5. **Величина рефлекторных реакций (% к исходному) при действии ганглиолитиков, прозерина и физостигмина в момент максимального понижения артериального давления**

Препарат	Количество опытов	Прессорная реакция на раздражение центрального отрезка вагуса		Депрессорная реакция на раздражение центрального отрезка аортального нерва	
		до прозерина	после прозерина	до физостигмина	после физостигмина
Гексоний	7	39,5±7,4	65,6±11	—	—
Пентамин	5	36,6±11	75,9±10,6	51,7±10,5	67,3±12,2

В ряде опытов после антихолинэстеразного препарата вводили атропин в дозе 0,5—1 *мг/кг,* а затем испытывали гипотензивный эффект ганглиолитика (см. табл. 3 и 4).

В этих условиях увеличилась гипотензивная реакция на ганглиолитик и усиливалось угнетающее влияние ганглиолитика на рефлекторные изменения кровяного давления. Однако гипотензивное действие ганглиолитика было более коротким, чем до введения атропина.

Результаты исследования позволяют прийти к заключению, что прозерин в дозе 0,05—0,1 *мг/кг* и физостигмин в дозе 0,1 *мг/кг* при внутривенном введении оказывают антагонистическое действие по отношению к ганглиолитикам различной химической структуры (четвертичные аммониевые основания, третичный и вторичный амины), которое проявляется уменьшением гипотезивного эффекта и восстановлением угнетенных ганглиолитиками сосудистых рефлекторных реакций.

Полученные результаты согласуются с ранее установленными нами фактами антагонизма ганглиолитиков и прозерина в области вегетативных ганглиев и нервномышечных синапсов и данными литературы об антагонизме антихолинэстеразных и ганглиоблокирующих средств (К. Г. Цирк, 1955; М. Л. Тараховский, 1958; Kamijo и соавт., 1952; Fenner и соавт., 1963).

В механизме антагонистического действия прозерина и физостигмина следует учитывать различные фармакологические эффекты, присущие этим препаратам, как, например, прямое ганглиостимулирующее действие прозерина (Levy, 1962; Mason, 1962), холиносенсибилизирующее и облегчающее действие (В. Б. Прозоровский, 1965, 1969), возможность центрального прессорного действия физостигмина (Kaul, Grewal, 1968). Однако тот факт, что мы не выявили существенного различия в антагонистическом действии прозерина и физостигмина, говорит о наличии у этих препаратов общего механизма действия. Можно думать, что таким общим механизмом является их антихолинэстеразное действие, в результате которого накапливается ацетилхолин, вытесняющий ганглиолитик из реакции с холинорецептором.

Не исключается, что в прессорном эффекте прозерина и физостигмина участвуют М-холинореактивные системы, поскольку после атропина эти вещества не проявляли своего антагонистического действия на гипотензивный эффект ганглиолитиков. Этот факт согласуется с данными о том, что в минимально действующих дозах прозерин и физостигмин как на изолированных органах, так и в целом организме вызывают почти исключительно возбуждение М-холинореактивных систем (В. Б. Прозоровский, 1968).

ДЕЙСТВИЕ КОМБИНАЦИИ ПИРИЛЕНА И ПАПАВЕРИНА НА СОДЕРЖАНИЕ ГЛИКОГЕНА В МИОКАРДЕ КРЫС ПРИ ПИТУИТРИНОВОМ КОРОНАРОСПАЗМЕ

Л. И. Казак. Киев

Некоторые авторы (И. Е. Кисин, 1962, 1964; В. Фронек, Е. Ганц, 1961; Biasini, 1966) считают, что действие препаратов, расширяющих коронарные сосуды, в том числе папаверина, связано с их влиянием на обмен веществ в миокарде.

Как известно из работ А. И. Черкеса и соавторов, изменением содержания гликогена в миокарде определяется положительное влияние многих фармакологических веществ (сердечных гликозидов, камфоры) на функциональную способность сердечной мышцы. В связи с этим представлялось интересным исследовать влияние предложенной нами комбинации пирилена и папаверина на содержание гликогена в миокарде. В предыдущей работе (Л. И. Казак, 1967) показано, что комбинация пирилена и папаверина в весовом соотношении 1 : 3 оказывает выраженный гипотензивный эффект как в острых, так и в хронических опытах, угнетает сокращение коронарных полосок крупного рогатого скота, вызванное ацетилхолином, предупреждает питуитриновый коронароспазм у крыс.

Опыты проведены на белых крысах весом 170—240 *г*. Содержание гликогена в миокарде крыс определялось антроновым методом (Carrol—Longbyk, 1956). Для исследования через 15 мин. после внутривенного введения веществ брали в основном верхушку сердца (навеска 300—400 *мг*).

По данным Н. В. Кавериной (1958), Г. Ф. Каревой (1963), питуитрин при однократном внутривенном введении крысам в дозе 2 *ед/кг* дает изменения ЭКГ, свидетельствующие об ишемии миокарда.

В наших исследованиях питуитрин вводили крысам внутривенно в дозе 2 *ед/кг*, комбинация пирилена в дозе 3,3 *мг/кг* и папаверина гидрохлорида в дозе 10 *мг/кг* (весовое соотношение 1 : 3) тоже вводилась внутривенно за 5—7 мин. до введения питуитрина.

Было установлено, что содержание гликогена в миокарде интактных животных составляет 525 (492,9÷557,1) ± 13,9 *мг*%. После введения одного питуитрина, а также этого препарата на фоне изученной лекарственной комбинации количество гликогена понижается соответственно до 365 (305 ÷ 424,5) ± 25,8 и 330 (287 ÷ 372,5) ± 18,4 *мг*%.

Из приведенного видно, что питуитрин при внутривенном введении крысам приводит через 15 мин. к снижению гликогена в миокарде крыс на 30,5%. Совместное введение пирилена и папаверина

гидрохлорида в соотношении 1 : 3 не предупреждает гипогликемического действия питуитрина.

Таким образом, при сопоставлении результатов работ, проведенных нами ранее, с настоящими исследованиями, видно, что комбинация пирилена и папаверина, введенная однократно в указанных дозах, вызывает изменение физиологических функций и не нарушает углеводного обмена миокарда.

ВЛИЯНИЕ ДИУРЕТИНА НА СОПРОТИВЛЕНИЕ ПОЧЕЧНЫХ СОСУДОВ И ФУНКЦИЮ ПОЧЕК СОБАК С ГИПЕРТОНИЕЙ ЦЕНТРАЛЬНО-НЕРВНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ, ПОЛУЧЕННОЙ ПУТЕМ «СРЫВА» ВЫСШЕЙ НЕРВНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ

Л. Д. Халеева, Н. Н. Петренко. Харьков

В наших экспериментах диуретин вводился ежедневно в течение 15 дней в дозе 0,04 *г/кг* веса животного (собаки) на фоне высокого артериального давления и нарушения кровоснабжения почек, вызванного «срывом» высшей нервной деятельности. «Срыв» высшей нервной деятельности осуществлялся путем столкновения пищевого и оборонительного условных рефлексов.

Артериальное давление измерялось с помощью сфигмоманометра Рива-Роччи в сонной артерии, выведенной в кожный лоскут. Клубочковая фильтрация определялась с помощью пробы Rehberg (1926) и Е. М. Тареева (1936). Почечный плазмоток изучался по коэффициенту очищения диодраста. Сопротивление почечных сосудов вычислялось по методу Gomez (1947).

У собак Лайки и Белолапки уровень артериального давления, равный в норме 119,3—134 *мм* рт. ст., в период «срыва» достигал 156,8—166,3 *мм* рт. ст. ($p<0,05$).

Наряду с повышением уровня артериального давления у подопытных собак отмечались изменения со стороны функции почек, характерные для «срыва» высшей нервной деятельности, а именно: увеличение клубочковой фильтрации ($p<0,05$), уменьшение почечного плазмотока ($p<0,05$) и увеличение общего сопротивления почечных сосудов главным образом за счет спазма афферентных артериол.

В результате проведенного курсового лечения диуретином артериальное давление полностью нормализовалось у собаки Лайки и оставалось несколько выше нормы у собаки Белолапки ($p<0,05$).

Клубочковая фильтрация у обеих собак увеличилась не только

относительно исходных величин, но также и по сравнению с периодом «срыва» ($p<0,05$), почечный плазмоток увеличился у обеих собак, но был несколько ниже исходного уровня. Общее почечное сопротивление заметно снизилось, но не достигло исходных величин. Резко уменьшилось сопротивление в афферентных артериолах. Отмечалось снижение сопротивления в эфферентных артериолах и в меньшей степени — в венулах.

Учитывая данные литературы о сосудорасширяющем действии диуретина, можно полагать, что введение диуретина собакам в период «срыва» высшей нервной деятельности вызывает расширение сосудов, что ведет к снижению уровня артериального давления и улучшению гемодинамики почек. Кроме того, наши исследования показали, что диуретин вызывает более выраженное увеличение клубочковой фильтрации, чем при «срыве» высшей нервной деятельности.

Увеличение клубочковой фильтрации в период «срыва» высшей нервной деятельности можно объяснить нарушением гемодинамики. Умеренное сокращение афферентных артериол наряду с повышением среднего артериального давления восстанавливает клубочковое кровообращение, а усиление тонуса эфферентных артериол приводит к повышению клубочкового давления и увеличению клубочковой фильтрации. Уменьшение тонуса сосудов почек ведет к нормализации гемодинамики почек и к снижению клубочковой фильтрации. В наших исследованиях диуретин наряду с нормализацией гемодинамики вызывает повышение клубочковой фильтрации. Можно думать, что повышение клубочковой фильтрации происходит за счет влияния диуретина на эпителий клубочков.

ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПРИ ЛЕЧЕНИИ РЕЗЕРПИНОМ С АМИНАЗИНОМ

Ю. Н. Луганский, Д. Д. Дроздов. Киев

Нами было проведено изучение функционального состояния сердечно-сосудистой системы у больных гипертонической болезнью при лечении резерпином с аминазином.

Обследованы в динамике 49 больных гипертонической болезнью II (33) и III стадии (16 человек) в возрасте от 19 до 65 лет. Среди них было 24 мужчины и 25 женщин.

У больных не наблюдалось явных клинических признаков недостаточности кровообращения и нарушения азотовыделительной функции почек.

Через 3—4 дня после адаптации больных к клиническому режиму начиналось лечение резерпином по 0,25 *мг* и аминазином по 0,025 *мг* два-четыре раза в день. Всего на курс лечения больные получали 12—18 *мг* резерпина и 1,0—1,5 *мг* аминазина.

В этот период больным не назначали других видов лечения и они находились на диете № 10 по Певзнеру. При общеклиническом наблюдении определяли артериальное давление (методом Короткова), среднединамическое давление (по формуле Савицкого), венозное давление (методом Вальдмана), скорость кровотока (магнезиальным методом). Было проведено изучение электрокардиографических показателей, а также фазовой структуры систолы левого желудочка сердца по данным поликардиографии.

Исследования проводились в условиях основного обмена до начала и в конце (15—30-й день) лечения.

В процессе терапии отмечалось улучшение общего состояния больных. У большинства больных исчезли головные боли, головокружения, боли в области сердца, одышка при физической нагрузке, сердцебиения, раздражительность; улучшился сон.

Каких-либо осложнений во время лечения резерпином с аминазином отметить не удалось. Лишь у отдельных больных в начале лечения появились: слабость, сонливость, сухость во рту, временами сердцебиения. Указанные явления исчезли при снижении суточных доз аминазина. Следует отметить, что признаки клинического улучшения, а также изменение гемодинамических показателей в процессе лечения были более выраженными у больных с I стадией заболевания.

В процессе лечения больных со II стадией заболевания отмечено статистически достоверное снижение артериального давления (с 161/110±2,5/1,3 до 141/91±2,1/2,7 *мм* рт. ст.), среднединамического артериального давления (с 130±1,6 до 117±1,8 *мм* рт. ст.), венозного давления (с 120±4,6 до 92±3,7 *мм* водн. ст.).

Существенных сдвигов показателей пульса и скорости кровотока в процессе лечения не произошло.

При исследовании фазовых и комплексных показателей структуры систолы левого желудочка 29 больных со II стадией болезни у 8 динамики не наблюдалось, у 13 — отмечено улучшение и у 8 показатели ухудшились. У больных с III стадией гипертонической болезни до начала лечения наблюдались более значительные изменения гемодинамических показателей. Более высокими были величины артериального и венозного давления. Скорость кровото-

ка была замедленной. Это свидетельствует о более выраженных проявлениях скрытой сердечной недостаточности, что подтверждается и данными поликардиографического исследования.

При лечении резерпином с аминазином было отмечено снижение венозного давления (с 137±16,6 до 100±9,2 *мм* водн. ст.). Существенных изменений пульса, скорости кровотока в процессе лечения не обнаружено.

Исследование фазовых и комплексных показателей систолы левого желудочка сердца 15 больных с III стадией болезни показало, что у 2 динамики не наблюдалось, у 6 наступило их улучшение и у 7 они ухудшились.

Проведенный анализ фаз систолы левого желудочка сердца показал, что какого-либо параллелизма между изменениями структуры сокращения и снижением артериального давления отметить не удалось.

У значительного количества больных (у 26 из 44) были обнаружены электрокардиографические признаки гипертрофии и перенапряжения левого желудочка сердца. В процессе лечения у половины этих больных наметилась тенденция к их уменьшению, причем у 3 человек эти признаки исчезли совершенно. Как правило, такие изменения происходили на фоне заметного улучшения общего состояния и положительных сдвигов гемодинамических показателей.

Таким образом, проведенные наблюдения показали, что сочетанное применение резерпина с аминазином приводило к улучшению субъективных показателей у большинства больных гипертонической болезнью.

ПОКАЗАТЕЛИ ГЕМОДИНАМИКИ У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ В ПРОЦЕССЕ ЛЕЧЕНИЯ ГЕПАРИНОМ С ИЗОБАРИНОМ

Д. Д. Дроздов. Киев

Нами проведено изучение клинических и некоторых гемодинамических показателей у больных гипертонической болезнью в процессе лечения гепарином с изобарином (югославским аналогом исмелина). Всего под нашим наблюдением находились 35 больных гипертонической болезнью II (22) и III (13) стадий. Среди них было 11 женщин и 24 мужчины в возрасте от 36 до 73 лет. Давность заболевания — от 2 до 24 лет. У преобладающего большинства больных отмечались атеросклеротические поражения аорты и

коронарных сосудов с явлениями хронической коронарной недостаточности, у части больных обнаруживались атеросклеротические поражения сосудов головного мозга и начальные признаки нефросклероза. Клинических признаков недостаточности кровообращения и нарушения азотовыделительной функции почек не выявлено. В период лечения все больные находились на диете № 10 по Певзнеру. Через 4—5 дней после адаптации больных к клиническому режиму начиналось лечение гепарином по 5000 ед. внутримышечно два раза в день с одновременным приемом внутрь изобарина в возрастающей дозе — от 12,5 до 50 *мг* в сутки. Лишь 3 больным по клиническим показаниям суточную дозу изобарина потребовалось увеличить до 75 *мг* в сутки. Длительность лечения — от 15 до 37 дней. За это время больные получали гепарина от 150 000 до 370 000 ед. и изобарина — от 750 до 2000 *мг*.

У больных определяли артериальное давление (методом Короткова), среднединамическое артериальное давление (по формуле Савицкого), общее периферическое сопротивление (по формуле Пуазейля), скорость кровотока (магнезиальным методом) и венозное давление (методом Вальдмана).

Исследования были проведены до начала лечения и в конце его в условиях основного обмена.

Под влиянием проводимой терапии у большинства больных отмечались: уменьшение или исчезновение головных болей, болей в области сердца, одышки при физической нагрузке, слабости, бессонницы. Так, головные боли, отмечавшиеся до лечения у всех 35 больных, сохранились к концу лечения лишь у 7 человек, но интенсивность их стала значительно меньше. Боли в области сердца, наблюдавшиеся у 23 больных до лечения, сохранились к концу лечения лишь у 4 человек. Из 20 человек с нарушениями сна до начала лечения они сохранились к концу лечения лишь у 2.

Из побочных явлений в процессе лечения отмечалось лишь снижение артериального давления в ортостазе, которое сопровождалось у отдельных больных преходящими головокружениями. Других нежелательных побочных явлений, присущих обоим препаратам, нам отметить не удалось. Это, по-видимому, является следствием применения сравнительно небольших суточных доз гепарина и изобарина.

В процессе лечения произошло снижение артериального кровяного давления в положении лежа с $208/104 \pm 7{,}2/4{,}5$ до $184/103 \pm 5{,}6/2{,}8$ при III стадии и с $190/117 \pm 5{,}1/3{,}4$ до $164/101 \pm 4{,}5/2{,}8$ *мм* рт. ст. при II стадии.

Более значительное снижение артериального давления происходило в положении стоя — с $200/126 \pm 6{,}5/4{,}6$ до $152/93 \pm 7{,}4/3{,}5$ при

III стадии и с 192/128±5,1/2,8 до 139/96±4,7/2,8 *мм* рт. ст. при II стадии заболевания.

Характерным является изменение реакции на перемену положения тела. Если до лечения в ортостазе происходило увеличение диастолического давления, а систолическое практически не менялось, то в конце лечения снижалось как систолическое, так и диастолическое артериальное давление.

Среднединамическое артериальное давление уменьшилось как при III (с 160±6,0 до 143±4,2 *мм* рт. ст.), так и при II стадии болезни (со 153±3,8 до 132±3,4 *мм* рт. ст.). Закономерно происходило урежение пульса в процессе терапии (с 68±3,7 до 54±2,4 при III и с 73±2,0 до 62±1,4 ударов в минуту при II стадии болезни).

Клинический эффект проводимого лечения был более выраженным у больных со II стадией заболевания. Это относится также к гемодинамическим показателям. Так, общее периферическое сопротивление снизилось в процессе лечения у 13 из 22 больных со II стадией болезни, тогда как при III стадии такой результат наблюдался лишь у 3 из 13 больных.

Скорость кровотока у больных с III стадией заболевания была до лечения более замедленной (22±2,9 сек.), чем у больных со II стадией (17±1,1 сек.). Это может быть связано с нарастающим снижением сократительной функции миокарда по мере развития заболевания. Снижение артериального давления в процессе лечения не всегда сопровождалось положительными сдвигами показателей скорости кровотока. Так, у 5 больных с III и у 6 больных со II стадией болезни при втором исследовании было отмечено замедление скорости кровотока, что, возможно, следует связать с наблюдающимся иногда отрицательным влиянием изобарина на сердечную мышцу, о чем свидетельствуют данные литературы. Значительных колебаний венозного давления в процессе лечения не отмечено.

НЕКОТОРЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ СОСТОЯНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ У ЖИВОТНЫХ С ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ, ЛЕЧЕННЫХ ЛУКОМ

Т. Г. Ефимова, И. Н. Матвиенко, З. С. Спесивцева. Харьков

В течение последних лет мы занимались изучением влияния лука (нативного сока) на разные формы экспериментальной гипертонии (посткастрационной, тиреогенной и питуитриновой). Опыты проведены на кроликах.

Экспериментальная посткастрационная гипертония была получена по методу Вартапетова, тиреогенная — методом Приходьковой и Калмыковой (тиреоидин вводился из расчета 0,1 *г/кг* веса ежедневно в течение 30—45 дней), питуитриновая — по методу Белоус (питуитрин вводился внутримышечно в количестве 2 *ед/кг* веса ежедневно в течение 30—40 дней).

Свежий сок лука вводился перорально в количестве 2—3 *мл/кг* веса ежедневно в течение 40—60 дней.

Кровяное давление измерялось по методу Гранта и Ротшильда на центральной артерии уха. Учитывался тонус периферических сосудов путем подсчета количества расширений центральной артерии уха кролика в течение 5 мин.

Для исследования деятельности сердца была применена электрокардиография. Запись электрокардиограмм производилась на аппарате ЭКПСЧ-4.

Проведенные исследования показали, что у интактных животных нативный сок лука оказывает гипотензивное действие. Длительное введение его животным, имеющим разные формы экспериментальной гипертонии, вызывало падение артериального давления. Так, при экспериментальной посткастрационной гипертонии уровень кровяного давления на 50-й день введения сока стойко нормализовался.

При экспериментальной тиреогенной гипертонии введение нативного сока лука нормализовало кровяное давление на 46 — 48-й день. Уровень давления в течение этого времени с 80 понизился до 45—50 *мм* рт. ст.

Введение нативного сока лука животным с экспериментальной питуитриновой гипертонией вызывало падение уровня кровяного давления с 75—72 до 55 *мм* рт. ст. на 14—16-й день.

Длительное применение нативного сока лука при экспериментальной посткастрационной и питуитриновой гипертонии постепенно уменьшало число колебаний стенки периферических сосудов до исходного уровня. При экспериментальной тиреогенной гипертонии продолжительное введение сока лука вначале увеличивало количе-

ство колебаний сосудистого тонуса, затем уменьшало их до нормальных величин.

В другой серии опытов мы исследовали влияние нативного сока лука на развитие экспериментальной гипертонии. Животным одновременно вводили питуитрин или тиреоидин с нативным соком лука. При экспериментальной посткастрационной гипертонии свежий сок лука давался животным с первого дня после кастрации.

Оказалось, что при таком варианте опытов экспериментальные посткастрационная и питуитриновая гипертония не возникали. Экспериментальная тиреогенная гипертония развивалась, но уровень ее был ниже, чем при введении одного тиреоидина, в среднем на 10—15 *мм* рт. ст.

У животных, получавших нативный сок лука с первого дня после кастрации, частота колебаний сосудистого тонуса вначале увеличивалась, а затем нормализовалась.

При одновременном введении питуитрина и нативного сока лука вначале частота колебаний стенки периферических сосудов увеличивалась (в первые 14—18 дней), после чего уменьшалась, но все же была несколько повышенной в течение всего прослеживаемого нами периода.

При одновременном введении тиреоидина и сока лука частота колебаний стенки периферических сосудов незначительно увеличивалась, затем у одних животных она нормализовалась, у других — оставалась продолжительное время повышенной.

На электрокардиограммах при экспериментальной посткастрационной гипертонии отмечается увеличение вольтажа *QRS*, зубец *T* в первом отведении смещен книзу, в третьем отведении находится кверху от изоэлектрической точки. Длительное введение нативного сока лука нормализовало деятельность сердца.

При экспериментальной питуитриновой гипертонии наблюдалось удлинение интервала *PQ*, уменьшение длительности *Q—T*, уширение *QRS*, увеличение вольтажа зубца *R*, незначительное уплощение или увеличение зубца *T* и смещение отрезка *S—T* ниже изоэлектрической линии. Под влиянием введения нативного сока лука происходила нормализация некоторых показателей (длительность интервала *PQ* и величина зубца *R*).

Таким образом, нативный сок лука при длительном введении его животным с разными формами экспериментальной гипертонии (посткастрационной, тиреогенной и питуитриновой) оказывает гипотензивный эффект, нормализует частоту колебаний сосудистого тонуса и ЭКГ.

ВЛИЯНИЕ КОРОНАРОЛИТИКОВ НА ВЕНЕЧНОЕ КРОВООБРАЩЕНИЕ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ИХ ВОЗРАСТА

И. И. Сахарчук, В. Ф. Онищук, И. И. Пархотик. Киев

Целью нашей работы явилось изучение влияния коронаролитиков коронтина, пастинацина, хлорацизина, но-шпы, даукарина, нитропентона и эринита на венечное кровообращение у 268 больных пожилого и старческого возраста, а также у 49 человек средних лет. Среди наблюдаемых в возрасте от 30 до 45 лет было —49, от 46 до 60 лет —183 и от 61 до 85 лет —85 человек.

У подавляющего большинства больных ишемическая болезнь была связана с артериосклерозом коронарных соудов, у части из них отмечены очагово-дистрофические изменения в миокарде или инфаркты миокарда в острой фазе течения. У 116 больных атеросклероз сочетался с гипертонической болезнью.

При назначении больным одного из указанных выше препаратов мы старались избегать назначения других спазмолитических средств. У лиц среднего возраста применялись лечебные дозы медикаментов.

Дозировку препаратов у пожилых людей и стариков мы уменьшали в 1,5—2 раза.

Кроме всестороннего общеклинического обследования, у всех больных регистрировали электро-, баллисто- и поликардиограммы.

При оценке результатов лечения указанными лекарственными препаратами мы различали три степени терапевтической эффективности: значительное улучшение состояния при полном исчезновении жалоб, улучшение (появление жалоб под влиянием физической или эмоциональной нагрузки) и без перемен.

Хорошее терапевтическое действие коронаролитиков наблюдалось преимущественно у больных с обострением хронической коронарной недостаточности I—II степени (по классификации Л. И. Фогельсона, 1951). У них не было грубых изменений на электрокардиограмме, выраженного атеросклероза венечных артерий и указаний в анамнезе на перенесенный инфаркт миокарда.

В результате лечения исчезали или уменьшались боли в области сердца, аритмия, одышка и сердцебиение. Следует отметить, что длительность и характер болей во многом зависели от возраста больных. У лиц молодого и среднего возраста боли были интенсивными, но кратковременными, быстро купировались. У больных старших возрастных групп болевой синдром проявлялся не столь резко, но был устойчивым и чаще возникал после физической нагрузки.

У людей пожилого и старческого возраста сердечно-сосудистая система оказалась более чувствительной к действию медикамен-

тозных средств. Лечебный эффект наступал при меньшей дозировке вводимых лекарств, однако он был значительно растянут во времени. Исчезновение признаков обострения (по клиническим и инструментальным данным) у них наступало позже, восстановительный период удлинялся.

У лиц пожилого и старческого возраста после повторных и длительных приступов стенокардии на ЭКГ становились все более выраженными признаки диффузных склеротических изменений в миокарде, нарастала картина хронической коронарной недостаточности. У больных среднего возраста нарушение венечного кровообращения было менее продолжительным и в результате лечения ЭКГ возвращалась к исходной форме, что почти никогда не наблюдалось у людей пожилого и старческого возраста.

Под влиянием указанных лекарственных средств синусовый ритм становился правильным, исчезала или заметно уменьшалась тахикардия, интервал $Q—T$ приближался к должным величинам, сегмент $S—T$ смещался к изолинии, становился выше вольтаж зубца T, особенно в случаях его снижения, уплощения или негативности. Указанные сдвиги отмечались у 89% больных среднего, у 54% пожилого и у 68% больных старческого возраста (по сравнению с исходными данными). До лечения синдром $T_{VI} > T_{V}$ регистрировался у 53% обследованных, после лечения — всего у 15—20%.

Приведенные данные свидетельствуют об улучшении после проведенной терапии венечного кровообращения и метаболических процессов в миокарде. У больных пожилого и старческого возраста сдвиги в сторону улучшения наступали позже, протекали вяло и полностью не завершались, что мы расцениваем как результат прогрессирующего старения сердечно-сосудистой системы.

При изучении баллистокардиограмм (БКГ) у больных с коронарной недостаточностью отмечалось значительное отклонение их от нормы. У лиц пожилого и старческого возраста они в подавляющем большинстве случаев имели явно патологический характер (преимущественно третья степень изменений по Броуну).

После лечения комплексы БКГ становились более дифференцированными и правильными. Исчезали или заметно уменьшались признаки раннего и позднего *«М»*. Повышалась, особенно на вдохе, амплитуда волны *IJ*, в результате чего снижался дыхательный коэффициент и увеличивался баллистический индекс. Отмеченное нами увеличение под влиянием проведенной терапии минимальной амплитуды сегмента *IJ* свидетельствует о повышении функциональной способности левого желудочка.

Улучшение БКГ отмечено у 87% больных среднего, у 43% пожилого и у 50% старческого возраста по сравнению с исходными

цифрами. Нормализация БКГ у лиц средних лет шла параллельно клиническому улучшению. У больных старших возрастных групп наблюдалось значительное отставание нормализации комплексов БКГ от субъективных ощущений, что мы также расцениваем как результат нарастающих возрастных изменений в миокарде.

По данным поликардиограмм, в результате лечения укорачивался период изометрического сокращения (у 75% больных среднего, у 53% пожилого и у 59% старческого возраста). Фаза изгнания удлинялась. Заметно повышались коэффициент Блюмбергера и внутрисистолический показатель, причем у больных среднего и старческого возраста они также увеличивались больше, чем у пожилых.

Наши наблюдения показали, что хлорацизин и даукарин не могут быть применены у больных для купирования приступов стенокардии. Назначаемая этим больным но-шпа, пастинацин, нитропентон, эринит оказывают положительный коронаролитический эффект.

Учитывая, что нитропентон, эринит и но-шпа могут снижать уровень артериального кровяного давления, при стенокардии, сопровождающейся гипотонией, следует воздержаться от их применения. В этих случаях назначение пастинацина, коронтина, хлорацизина, даукарина будет более оправданным. В то же время у больных с нормальным или повышенным артериальным давлением противопоказаний для назначения указанных препаратов нет.

Но-шпа оказалась более эффективной у больных среднего возраста, обострение коронарной недостаточности у которых было связано с заболеваниями внутренних органов и развивалось по типу рефлекторной стенокардии.

Из побочных явлений, которые выявлены у больных, принимавших коронаролитики, у 5 человек после приема коронтина наблюдались умеренно выраженные кожные проявления в виде дерматита, у 5 человек после приема но-шпы субъективно отмечалось сердцебиение (без выраженного учащения пульса), у 2 человек после нитропентона, у 2 человек после эринита и у 1 больного после хлорацизина наступали кратковременные головокружения, головная боль, тошнота.

ВЛИЯНИЕ СКОПОЛАМИНА НА ОКСИГЕНАЦИЮ КРОВИ, ГЕМОДИНАМИКУ И НАПРЯЖЕНИЕ КИСЛОРОДА В ТКАНЯХ

А. М. Ефименко. Симферополь

В связи с широким применением скополамина для премедикации, вопрос о его влиянии на содержание кислорода в крови, мозгу и мышцах приобретает не только теоретическое, но и большое практическое значение.

Опыты проведены на 35 собаках, предварительно наркотизированных внутрибрюшинным введением этаминал-натрия в дозе 30—50 *мг/кг.* Насыщение артериальной и венозной крови кислородом записывали на оксигемографах 036М (И. Е. Кисин, 1959). Напряжение кислорода (pO_2) в коре и подкорке теменной области головного мозга и в мышцах (язык) определяли электрохимическим методом (И. М. Эпштейн, 1960) с записью токов деполяризации на оксигемографах (А. И. Бекетов, Д. И. Сапегин, 1966). Одновременно регистрировали гемодинамические показатели (давление в сонной артерии и объемную скорость кровотока в яремной вене), частоту и глубину дыхания, а также рассчитывали артерио-венозную разницу (АВР) по $HвO_2$ и поглощение кислорода тканями (И. Е. Кисин, 1959).

Скополамин вводили внутривенно в 5 *мл* изотонического раствора NaCl в течение 1—2 мин. в дозах от 0,025 до 50 *мг/кг.*

Внутривенное введение скополамина в дозах от 0,025 до 0,1 *мг/кг* (малые дозы) не изменяет оксигенацию артериальной крови и незначительно (на 1—4%) увеличивает содержание $HвO_2$ в венозной крови в период введения вещества. Эти изменения связаны с небольшим повышением артериального давления (на $5{,}0\pm\pm2{,}3\%$) и увеличением объемного кровотока на $7{,}8\pm2{,}2\%$ в большом круге кровообращения. Одновременно уменьшается артерио-венозная разница по кислороду и снижается поглощение кислорода тканями. Колебания показателей бывают кратковременными (не более 3—10 мин.) и обусловлены, скорее всего, непродолжительной блокадой сосудистых М-холинорецепторов при сохраненной реактивности адренорецепторов.

Увеличение дозировок скополамина от 0,25 до 15 *мг/кг* ослабляет стимулирующие гемодинамические эффекты и большинство показателей (артериальный $HвO_2$, венозный $HвO_2$, АВР по кислороду, pO_2 в мозгу, pO_2 в мышцах, давление в сонной артерии, частота дыхания) в среднем не изменяется. Однако объемный кровоток и потребление кислорода тканями снижаются соответственно на $17{,}2\pm4{,}2\%$ и $12{,}9\pm6{,}5\%$, а амплитуда дыхания на 10—20-й мин. несколько увеличивается (на $9{,}3\pm4{,}3\%$). Ослабление стимулирующих адренергических влияний при увеличении дозировок скополамина происходит, вероятно, за счет усиления его холинолитического действия. В этот период начинает проявляться не только М-, но и Н-холиноблокирующий эффект (блокада надпочечников и ганглиев). Такое действие особенно заметно проявляется после введения больших доз скополамина (40—50 *мг/кг),* которые выводят все параметры тканевого, сердечно-сосудистого и дыхательного хемостатов (Ф. Гродина, 1966) из состояния равновесия по принципу ганглиоблокирующего действия гексония (А. И. Бекетов, 1967).

Артериальное давление под влиянием больших доз скополамина понижается с первых минут действия препарата и достигает

минимума на 3—10-й мин., затем оно постепенно повышается и через 40—60 мин. достигает почти исходного уровня. Объемная скорость кровотока в среднем не изменяется, но чаще отмечается тенденция к ее уменьшению. В больших дозах скополамин увеличивает содержание оксигемоглобина в артериальной крови на 10,2±2,6% на 3—10-й мин. и понижает оксигенацию венозной крови на 6,8±2,9% в период введения вещества. Частота дыхания при этом увеличивается на 44,4±17,7%, а глубина уменьшается на 9,7±2,6%. Артерио-венозная разница по кислороду возрастает сразу после введения препарата (на 29,8±9,1%), а затем постепенно уменьшается. Введение скополамина в больших дозах всегда сопровождается быстрым и значительным понижением напряжения кислорода в мышцах (на 26,7±3,9%) и несколько меньше — в мозгу (на 14,1±5,4%). Начиная с 10—20-й мин. в головном мозге часто отмечается спонтанное повышение pO_2, что свидетельствует о наличии активных процессов саморегуляции pO_2 в мозгу.

Действие больших доз скополамина (40—50 *мг/кг*) вполне обратимо, оно напоминает эффекты ганглиоблокаторов и несколько изменяет представление о токсичности препарата. Доза 50 *мг/кг*, которая вводилась внутривенно, адекватна содержимому 100 ампул стандартного 0,05% раствора скополамина, что примерно в 6000 раз больше высшей разовой дозы для человека (0,5 *мг*).

Для проявления малой токсичности скополамина, по-видимому, имеют значение как видовая чувствительность животных, так и уменьшение синтеза ацетилхолина под влиянием барбитуратов (Ф. Штрауб, 1965). На фоне нембуталового наркоза холинолитический эффект скополамина может терять первостепенное значение, и тогда проявляется действие только больших доз препарата, вызывающих нарушение обменных процессов в тканях. Известно, что не только барбитураты, но и сам скополамин способен понижать содержание ацетилхолина в головном мозге животных (Pazzali и соавт., 1965). М. С. Францулова (1939) установила, что скополамин мало токсичен и для мышей, у которых $ЛД_{50}$ в 150 000 раз больше доз, вызывающих специфический эффект предупреждения физостигминовой смерти.

ИЗМЕНЕНИЯ КИСЛОРОДНОГО РЕЖИМА КРОВИ, МОЗГА И МЫШЦ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ КАМФОРЫ, БЕМЕГРИДА, ГЛЮКОЗЫ И ГЕМОТРАНСФУЗИИ ПОСЛЕ ОСТРОЙ КРОВОПОТЕРИ

А. И. Бекетов, И. П. Фомочкин. Симферополь

Согласно данным В. И. Бреславец (1967), С. М. Скуцкой (1968) и др., применение камфоры, бемегрида и глюкозы с физиологическим раствором в объеме выпущенной крови улучшает кровообращение, дыхание и способствуют выживанию собак после смертельной кровопотери.

Целью настоящего исследования являлось изучение влияния этих веществ на транспорт и утилизацию кислорода тканями на фоне острой кровопотери.

Опыты поставлены на 42 собаках под этаминал-натриевым наркозом (30 *мг/кг*). Кровопускание производили из бедренной артерии в объеме 20% всей массы крови. У животных одновременно регистрировали насыщение артериальной и венозной крови кислородом оксигемографом, объемную скорость кровотока в наружной яремной вене насосом-расходомером, потребление O_2 крови (И. Е. Кисин, В. Л. Цатуров, 1960), напряжение O_2 в мозгу (кора и подкорка теменной области) и поперечно-полосатых мышцах (А. И. Бекетов, Д. М. Сапегин, 1966), давление в сонной артерии — ртутным манометром, дыхание — пневмографом, гемоглобин — эритрогемометром. Исходное содержание оксигемоглобина ($HвO_2$) определяли кюветным оксигемометром. В качестве антикоагулянта использовали гепарин (1000 *ед/кг)*. Исследуемые препараты вводили внутривенно. Камфору (1,25 *мг/кг* в растворителе С. И. Ордынского) и бемегрид (2,5 *мг/кг)* применяли в изотоническом растворе натрия хлорида в объеме 1 *мл/кг* через 5 мин. после кровопускания. Действие 40% раствора глюкозы в дозе 250 *мг/кг* и аутогемотрансфузии в объеме выпущенной крови исследовали через час после кровопотери. В 2 сериях контрольных опытов изучали изменения показателей на протяжении 1—1,5 часа после кровопотери без введения препарата (12 опытов) и при применении изотонического раствора NaCl из расчета 1 *мл/кг* (11 опытов). Изменения показателей определяли в процентах к патологическому фону, наблюдаемому перед введением веществ. Результаты обработаны статистически.

Острая кровопотеря сопровождалась быстрым снижением потребления O_2 крови, pO_2 в тканях, артериального давления и объемного кровотока в яремной вене. Артерио-венозная разница возрастала за счет снижения $HвO_2$ венозной крови. В течение 1—1,5 часа после кровопотери существенного улучшения кислородного баланса крови, тканей и кровообращения не наблюдалось.

После введения камфоры содержание $HвO_2$ венозной крови возрастало в большинстве случаев, а артерио-венозная разница уменьшалась. При этом наблюдалось значительное увеличение

объемной скорости кровотока и потребления O_2 при одновременном снижении pO_2 в тканях.

Под влиянием бемегрида содержание венозного $HвO_2$ существенно не изменялось, тогда как насыщение артериальной крови кислородом и артерио-венозная разница увеличивались. Объемный кровоток в яремной вене и потребление O_2 в большинстве случаев возрастали, а pO_2, в мышцах — снижалось. Изменения pO_2 в мозгу были двухфазными (снижение, а затем увеличение). Частота дыхания возрастала на $48 \pm 10\%$. Одновременно в большинстве случаев увеличивалась амплитуда дыхательных движений.

В контрольных опытах с изотоническим раствором NaCl установлены несущественные изменения оксигенации крови, тканей и гемодинамики.

Введение глюкозы через час после кровопотери сопровождалось повышением артериального давления, объемного кровотока в яремной вене, потребления O_2 и pO_2 в мозгу и мышцах. Содержание $HвO_2$ в венозной крови возрастало, артерио-венозная разница уменьшалась.

Вливание в вену извлеченной крови сопровождалось быстрым увеличением артериального давления, объемной скорости кровотока, потребления O_2 и pO_2 в тканях. Артерио-венозная разница уменьшалась за счет увеличения венозного $HвO_2$. Частота дыхания уменьшалась на $25 \pm 4{,}2\%$ при одновременном увеличении амплитуды дыхательных движений на $22 \pm 5{,}8\%$.

Анализируя полученные данные, необходимо отметить, что при острой кровопотере объемная скорость кровотока в яремной вене уменьшается в большей степени, чем артериальное давление. При этом pO_2 в мышцах снижается более резко, чем в головном мозге. Очевидно, эти эффекты связаны как с уменьшением количества циркулирующей крови, так и с компенсаторным перераспределением ее. Аналогичные соотношения pO_2 в мозгу и мышцах нами были установлены ранее при применении гипотензивных средств (А. И. Бекетов, 1969).

Особенностью действия камфоры является значительное увеличение объемного кровотока, венозного $HвO_2$ и потребления O_2 при небольшом понижении pO_2 в тканях. Бемегрид не оказывает существенного влияния на кровоснабжение тканей, но увеличивает насыщение кислородом артериальной крови. Эти различия, очевидно, связаны с тем, что в основе действия камфоры лежит усиление сердечной деятельности и возбуждение вазомоторного центра, тогда как бемегрид действует преимущественно на дыхательный центр. Аналептики увеличивают не только доставку кислорода

тканями, но и его утилизацию, о чем свидетельствует повышение потребления O_2 наряду со снижением pO_2 в тканях.

Положительное действие внутривенных инъекций гипертонических растворов глюкозы прежде всего связано с увеличением кровоснабжения, поступления и напряжения O_2 в тканях. Однако действие глюкозы наиболее эффективно в первые 10 мин., после чего оно уменьшается. В то же время аутогемотрансфузия вызывает стойкое улучшение кислородного режима крови и тканей. Несмотря на неполное восстановление артериального давления, объемная скорость кровотока в ряде случаев кратковременно превышает уровень, существовавший до кровопотери, что свидетельствует о снижении тонуса сосудов. Потребление O_2, как правило, не достигает исходного уровня, тогда как pO_2 в тканях и содержание $HвO_2$ в оттекающей крови во многих случаях превышает его. Это, по-видимому, связано с уменьшением потребности тканей в кислороде при кровопотере, направленным на корреляцию метаболизма клеток в соответствии с изменившимися условиями снабжения тканей кислородом. Очевидно, имеет значение и угнетение дыхательных ферментов в результате гипоксии (И. Р. Петров, Ш. В. Васадзе, 1966).

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА НЕКОТОРЫХ ПОЛИМЕРНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ СОПОЛИМЕРА N-ВИНИЛПИРРОЛИДОН-МАЛЕИНОВЫЙ АНГИДРИД

Ю. И. Лисункин, С. И. Котенко. Киев

В настоящем исследовании была поставлена задача синтезировать полимерные производные некоторых фармакологически активных препаратов и установить, в какой мере при этом изменяются их фармакологические свойства.

Исследуемые соединения — производные фармакологически активных веществ, получались методом полимераналогичных превращений сополимера N-винилпирролидон-малеиновый ангидрид, синтезированного по известному методу (Бельгийский патент № 669368) при взаимодействии его с основаниями диэтиламиноэтанола (ДЭАЭ), эфедрина, мезатона, гистамина и атропина. Полученные соединения хорошо растворяются в воде; 2% растворы их имеют относительную вязкость меньше 2.

Количественное содержание остатков фармакологических веществ в сополимерах устанавливалось элементарным анализом и определением кислотного числа.

Структурные формулы, шифры исследованных препаратов и данные анализа представлены в таблице.

Полимерные производные сополимера N-винилпирролидон-малеиновой ангидрид

```
[ ( —CH2—CH— )  —CH————————CH— ]
[ (      |   )    |          |  ]
[ (      N   )   COOH   O = C—R ]
[ (     / \  )                  ]
[ ( O=C    CH2 )                ]
[ (   |     |  )                ]
[ (  H2C — CH2 )                ]n
```

Шифр соединения	R	Содержание азота, %	Кислотное число	pH	Содержание фармакологически активного вещества, %
КЛ-00	—OH	9,5—10,0	260	4,5—5	—
КЛ-01	Диэтиламиноэтоксил («остаток» диэтиламиноэтанола)	10,5—10,3	3	7	21
КЛ-02	Иодметилат диэтиламиноэтоксила («остаток» иодметилата диэтиламиноэтанола)	8,8—8,0	100	5,5—6	30
КЛ-03	1-фенил-2-метил-(2-N-метиламидил)этанол («остаток» эфедрина)	9,5—9,0	95	6,5—6	27
КЛ-04	1-(м-окси)-2-метил-(2-N-метиламидил)этанол («остаток» мезатона)	9,01—9,10	80	5,6—6,0	23
КЛ-05	(1,4-N-метил(циклогептиловый эфир)α-фенил, β-оксил-) гидракриловой кислоты («остаток» атропина)	8,2—8,0	40	7,0—7,5	50
КЛ-06	β-имидазолил-1-этиламидил («остаток» гистамина)	14,6—15,2	15	7,0—7,5	20

Исследование проводилось на белых крысах под барбамиловым наркозом (60 *мг/кг*, внутрибрюшинно). Давление в сонной артерии измерялось ртутным манометром, дыхание — капсулой Маррея. Отдельные серии опытов ставились на крысах с разрушенным спинным мозгом. Вещества готовились на физиологическом растворе ex tempore и вводились внутривенно; сравнение эффектов проводилось на одном и том же животном перекрестным способом при введении эквивалентных доз с учетом относительного содержания «остатков» фармакологических веществ в сополимере.

Изучение фармакологических свойств сополимера КЛ-00 показало, что указанное соединение снижает артериальное давление и в больших дозах вызывает остановку дыхания. Заметное гипотензивное действие вещества проявляется при введении его в дозе 8 *мг/кг;* в количестве 20 *мг/кг* сополимер вызывает выраженную кратковременную депрессорную реакцию, сопровождающуюся умеренным увеличением амплитуды дыхания.

С повышением дозы (40, 60, 80 *мг/кг*) гипотензивная реакция в ответ на введение препарата увеличивается и наступает кратковременная остановка дыхания (0,5—1,0 мин.). Введение сополимера КЛ-00 в дозе 100 *мг/кг* сопровождается быстро развивающимся необратимым снижением артериального давления и полным угнетением дыхания.

Анализ эффекта сополимера КЛ-00 показал, что гипотензивное действие вещества в равной степени сохраняется у атропинизированных животных, а введение на его фоне ацетилхолина вызывает обычную депрессорную реакцию. Многократное введение вещества в относительно небольшой дозе (15 *мг/кг*) не приводит к возникновению тахифилаксии и не вызывает состояния сенсибилизации к веществу.

Соединение КЛ-01, содержащее «остатки» ДЭАЭ в молекуле, также обладает свойством снижать артериальное давление у крыс. Характер гипотензивной реакции при этом не отличается от гипотензивного действия сополимера КЛ-00, однако для полного угнетения дыхания и необратимого падения кровяного давления требуется ввести значительно большие дозы (400 *мг/кг*). Низкая гипотензивная активность полимера КЛ-01 по сравнению с сополимером КЛ-00 обнаруживается и при сравнении эффектов умеренных доз. Депрессорное действие соединения КЛ-01 также возникает и у атропинизированных крыс, а действие ацетилхолина после его введения сохраняется. Однако в отличие от соединения КЛ-00 многократные инъекции полимера КЛ-01 приводят к снижению депрессорного ответа, то есть к возникновению тахифилаксии.

Эти опыты показывают, что включение в молекулу сополимера КЛ-00 «остатков» ДЭАЭ, обладающего собственным гипотензивным действием (Hauschild, 1943), не увеличивает, а снижает его гипотензивные свойства и приводит к возникновению новых свойств у полученного соединения (тахифилаксия).

В отличие от ДЭАЭ внутривенное введение йодметилата ДЭАЭ наркотизированным барбамилом крысам в дозе 20 *мг/кг* сопровождается слабой прессорной реакцией, связанной с N-холинопозитивным действием вещества. Вместе с тем введение животным в той же дозе полимера КЛ-02, содержащего значительно меньшее количество «остатков» четвертичного ДЭАЭ, вызывает более выраженный прессорный эффект. Другими словами, возникновение эфирной связи в сочетании с четвертичным атомом азота в молекуле полимера повышает его N-холинопозитивные свойства. Прессорное действие вещества усиливается после введения больших доз никотина или удаления у атропинизированных крыс обоих

надпочечников. В то же время введение животным ДГ-эрготоксина снимает прессорный эффект полимера и ведет к появлению слабо выраженного депрессорного действия. Эти данные могут свидетельствовать об N-холинопозитивной природе прессорного действия сополимера КЛ-02.

В следующих опытах исследовались сополимеры, содержащие в своей структуре высокоактивные фармакологические вещества.

Так, сополимер КЛ-03, содержащий «остатки» молекул эфедрина, при введении наркотизированным крысам с разрушенным спинным мозгом вызывает прессорную реакцию, не отличающуюся по длительности и характеру от прессорного действия эквивалентных доз эфедрина. Как и эфедрин, полимер КЛ-03 вызывает усиление прессорного действия адреналина, а при многократном введении — тахифилаксию. В отличие от эффекта эфедрина в первый момент после инъекции полимера КЛ-03 наблюдается кратковременное понижение давления, после которого развивается характерный для эфедрина прессорный эффект.

В действии же на артериальное давление сополимера КЛ-04, являющегося полимерным производным мезатона, первоначальной гипотензивной фазы не наблюдается: непосредственно после введения вещества развивается характерный прессорный эффект, который ни по интенсивности, ни по длительности не отличается от прессорного действия соответствующих доз мезатона. Идентичное с мезатоном действие сополимера КЛ-04 обнаруживается как у наркотизированных крыс, так и у животных с разрушенным спинным мозгом. Прессорный эффект полностью предотвращается ДГ-эрготамином.

Таким образом, введение в сополимер КЛ-00 эфедрина и мезатона придает вновь получаемым соединениям симпатомиметические свойства.

Обнаруженная изоэффективность в действии полимерных производных и соответствующих им низкомолекулярных фармакологически активных веществ наблюдается и в опытах с препаратами, обладающими иным механизмом действия.

Так, исследование полимера КЛ-05, содержащего «остатки» гистамина, показало, что внутривенное его введение в дозе 1 *мг/кг* (в этой дозе гипотензивный эффект сополимера КЛ-00 не проявляется) вызывает ясно выраженный депрессорный эффект, равный по величине эффекту, наблюдаемому при введении соответствующих доз гистамина.

Внутривенное введение полимерного производного атропина (вещество КЛ-06) в дозе 80—100 *мкг/кг* (доза атропина 40 *мкг/кг*) снимает депрессорный эффект карбохолина (2 *мкг/кг*).

Применение больших доз соединения КЛ-06 (4 *мг/кг*) сопровождается характерным для атропина снижением артериального давления, а введение на этом фоне карбохолина вызывает прессорный эффект, исчезающий после удаления надпочечников. (Сравнение продолжительности холинолитического действия полимера КЛ-06 и соответствующих доз атропина не выявило заметных различий).

Таким образом, результаты этой группы опытов свидетельствуют о том, что введение в молекулу сополимера КЛ-00 «остатков» лекарственных веществ придает новым соединениям фармакологические свойства, характерные для этих «остатков»; при этом длительность эффекта не изменяется.

ВЛИЯНИЕ РАЗЛИЧНЫХ ВИДОВ НАРКОЗА НА АКТИВНОСТЬ ХОЛИНЭСТЕРАЗЫ СЫВОРОТКИ КРОВИ

Ц. К. Боржиевский, Н. К. Терещенко. Львов, Киев

Мы изучали активность ХЭ сыворотки крови на различных этапах операционного и послеоперационого периода при операциях, проводимых под эндотрахеальным наркозом с помощью хлороформа, фторотана, трихлорэтилена, циклопропана, эфира, закиси азота, а также сочетания закиси азота с эфиром. Всего были обследованы 262 больных обоего пола, из которых с клинически ненарушенной функцией печени было 168 (I группа) и с нарушенной функцией —94 больных (II группа). Распределение обеих групп больных по характеру оперативного вмешательства представлено в табл. 1 и 2.

Из табл. 1 и 2 видно, что у больных I группы преобладающей операцией была резекция желудка; у больных II группы — холецистэктомия с вмешательством на желчных протоках и различные операции на желчных путях.

Средняя продолжительность операции в обеих группах больных составляла 140 мин., а средняя продолжительность наркозного периода —171 мин.

Активность ХЭ в сыворотке крови исследовалась по методу Хестрина накануне операции, после премедикации, в начале и в конце операции, после дезинтубации, на 1, 3—4, 6—7 и 10-е сутки после операции.

Данные об изменении уровня ХЭ у больных различных групп представлены в табл. 3 и 4.

Из табл. 3 видно, что восстановление активности ХЭ не происходило на протяжении всего срока наблюдения.

Таблица 1. **Распределение больных с клинически ненарушенной функцией печени по характеру оперативного вмешательства**

Характер оперативного вмешательства	Наркотический препарат						Количество больных
	хлороформ	фторотан	трихлорэтилен	циклопропан	эфир	закись азота + + эфир	
Резекция желудка	25	18	20	22	21	27	133
Экстирпация желудка	2	—	2	—	1	1	6
Резекция кардии желудка	—	1	—	—	1	1	3
Повторные операции на желудке	—	2	1	—	—	1	4
Пластика пищевода	—	5	—	—	—	1	6
Кардиопластика	—	1	1	5	—	—	7
Пластика диафрагмы	—	—	2	—	—	—	2
Прочие	2	2	—	—	1	2	7
Итого	29	29	26	27	24	33	168

Данные табл. 4 свидетельствуют, что у больных с нарушенной функцией печени, как и у больных I группы, премедикация не вызывала закономерных изменений активности ХЭ сыворотки крови.

Сравнение полученных результатов свидетельствует, что премедикация не оказывает значительного влияния на активность ХЭ сыворотки крови. В период самой операции снижалась активность фермента у больных обеих групп, однако оно было достоверным

Таблица 2. **Распределение больных с нарушенной функцией печени по характеру оперативного вмешательства**

Характер оперативного вмешательства	Наркотический препарат			Количество больных
	циклопропан	закись азота+эфир	закись азота	
Холецистэктомия	—	1	1	2
Холецистэктомия с вмешательством на желчных протоках	17	15	10	42
Повторные операции на желчных путях	7	9	6	22
Обходные анастомозы при раке поджелудочной железы	3	7	2	12
Панкреатодуоденальная резекция при раке	—	1	1	2
Операция при синдроме портальной гипертонии	2	3	4	8
Прочие	2	1	3	6
Итого	31	37	27	94

Таблица 3. **Активность холинэстеразы (в микромолях ацетилхолина на 1 мл сыворотки) при различных видах наркоза у больных с клинически ненарушенной функцией печени (M±m)**

Этап исследования	Наркотический препарат					
	хлороформ	фторотан	трихлорэтилен	эфир	закись азота+эфир	циклопропан
Исходные данные	1,96±0,10	2,54±0,14	1,81±0,10	2,17±0,32	1,77±0,14	2,01±0,10
Премедикация	1,83±0,10	2,28±0,14	2,04±0,10	1,85±0,17	1,84±0,17	2,11±0,17
Начало операции	1,90±0,10	2,24±0,10	1,80±0,17	1,67±0,17	1,53±0,17	1,74±0,18
Конец операции	1,81±0,10	2,26±0,10	1,60±0,00	1,79±0,17	1,68±0,14	1,73±0,14
Дезинтубация	1,68±0,10	2,09±0,14	1,81±0,10	1,66±0,14	1,62±0,14	1,67±0,14
1-е сутки	1,60±0,10	2,28±0,10	1,30±0,10	1,43±0,17	1,55±0,17	1,76±0,10
3—4-е сутки	1,22±0,10	1,92±0,10	1,50±0,14	1,13±0,14	1,13±0,14	1,51±0,10
6—7-е сутки	1,28±0,10	2,03±0,10	1,68±0,10	1,49±0,17	1,39±0,17	1,45±0,10
10-е сутки	1,39±0,10	1,96±0,14	1,64±0,10	1,44±0,20	1,17±0,14	1,63±0,10

только у обследованных I группы, получавших хлороформный, фторотановый и циклопропановый наркоз. Наиболее выраженное угнетение активности ХЭ сыворотки крови наблюдалось у больных обеих групп в послеоперационном периоде, особенно на 3—4-е сутки после операции, и сохранялось оно до 10 суток включительно.

Снижение активности ХЭ сыворотки крови под влиянием наркоза и операционной травмы, по всей вероятности, связано с угнетением протеинсинтезирующей функции печени. Не исключена также возможность, что изменение активности этого фермента за-

Таблица 4. **Активность холинэстеразы (в микромолях ацетилхолина на 1 мл сыворотки) при некоторых видах наркоза у больных с нарушенной функцией печени (M±m)**

Этап исследования	Вид наркоза		
	циклопропановый	закись азота+эфир	закись азота
Исходные данные	1,83±0,14	1,66±0,10	1,79±0,14
Премедикация	1,75±0,14	1,43±0,24	1,98±0,14
Начало операции	1,87±0,14	1,43±0,24	1,82±0,14
Конец операции	1,75±0,10	1,55±0,14	1,79±0,14
После дезинтубации	1,52±0,14	1,53±0,14	1,59±0,14
1-е сутки	1,46±0,10	1,37±0,10	1,68±0,14
3—4-е сутки	1,21±0,10	1,34±0,10	1,31±0,14
6—7-е сутки	1,40±0,14	1,49±0,10	1,24±0,10
10-е сутки	1,48±0,17	1,54±0,14	1,47±0,17

висит от повышения функции коры надпочечников в ответ на действие чрезвычайного раздражителя (операция, наркоз) и может рассматриваться как одно из проявлений реакции напряжения (Ю. И. Бондаренко, 1967).

К ФАРМАКОЛОГИИ АМИНОСПИРТОВ С НЕНАСЫЩЕННЫМИ СВЯЗЯМИ

С. И. Балуев, Н. И. Салова-Стрижова, А. Ф. Долгина. Киев, Днепропетровск

В лаборатории биохимической фармакологии Института биохимии АН УССР проведено сравнительное изучение общего действия и токсичности ряда аминоспиртов.

Один из них — 1-диэтиламин-2-метил-5-пропил-октин-3-ен-5-ола-2 (хлоргидрат), условно названный нами препаратом А-1, исследовался также в отношении его влияния на дыхание, сердечную деятельность и биоэлектрическую активность мозга кроликов и собак.

Данные, полученные при определении $ЛД_{50}$ для мышей при внутрибрюшинном введении препаратов, свидетельствуют о высокой биологической активности исследуемых аминоспиртов: $ЛД_{50}$ составляет от 110 до 200 *мг/кг.*

В общей картине действия изучаемых аминоспиртов обращало на себя внимание их возбуждающее влияние на центральную нервную систему (общее возбуждение, учащение дыхания, при введении токсических доз — судороги).

Отмечена зависимость токсичности от химического строения препарата: она, например, резко повышается при замене алифатического радикала циклическим.

У кроликов при введении им препарата А-1 внутривенно в дозах 2,5—5—10 *мг/кг* сразу отмечалось (в зависимости от введенной дозы) напряжение скелетной мускулатуры или судороги тонического характера, что сопровождалось более или менее выраженным сужением зрачков и задержкой дыхания на 5—15 сек. После задержки дыхания наступало его учащение с последующим замедлением и углублением; при введении большой дозы (10 *мг/кг)* фаза учащения дыхания была очень кратковременной.

Через 10—15 сек. появлялась дрожь и повышенная «пугливость» животного: кролик вздрагивал от негромкого звука и легкого стука по столу, что свидетельствовало о повышении рефлекторной возбудимости.

В большинстве экспериментов у животных наблюдалась обильная саливация.

Внутривенное введение препарата в дозе 2,5 *мг/кг* вызывало учащение дыхательного ритма на 53% по сравнению с исходным при уменьшении амплитуды дыхания на 15%; через 5 мин. дыхание замедлялось на 14%, оставаясь замедленным в течение 45—50 мин., амплитуда дыхания увеличивалась на 10—20%.

При введении препарата в дозе 5 *мг/кг* отмечается менее выраженное учащение дыхательного ритма с выраженным уменьшением амплитуды дыхания; через 5 мин. наступает замедление дыхания на 33%, сопровождающееся увеличением его амплитуды.

При введении кроликам препарата в дозе 10 *мг/кг* первичное учащение дыхания было кратковременным; с 1—2-й мин. наблюдалось замедление ритма с периодическим увеличением амплитуды до 20—33%; через 60 мин. дыхательный ритм оставался замедленным.

Аналогичные данные получены при изучении влияния препарата А-1 на дыхание собак.

Введение препарата кроликам в дозах 2,5—10 *мг/кг* вызывало замедление сердечного ритма, степень и длительность которого зависели от дозы введенного препарата.

Так, после введения препарата в дозах 2,5 и 5 *мг/кг* замедление ритма наступило через 1—2 мин., достигало максимума (17%) на 10—20-й мин., а через 30—40 мин. ритм сердечных сокращений возвращался к исходным величинам.

Введение А-1 в дозе 10 *мг/кг* вызывало на 1—2-й мин. замедление сердечного ритма в среднем на 21%, максимальное замедление отмечалось на 5—20-й мин. (до 33%); через час после введения вещества в этой дозе ритм сердечных сокращений не достигал исходных величин.

У собак, при введении препарата в дозах 2,5—10 *мг/кг* в сердечно-сосудистой системе наступали изменения, аналогичные полученным у кроликов, но выраженные в большей степени.

Так, доза 2,5 *мг/кг* вызывала сразу же после введения резкое замедление сердечного ритма (50%) и падение кровяного давления до 80—90 *мм* рт. ст. при исходном уровне 100 *мм,* увеличение амплитуды пульсовых колебаний в 2,5 раза. Кровяное давление вернулось к исходному уровню через 5 мин., сердечный ритм был замедлен и спустя 45 мин. после введения препарата.

При введении А-1 в дозе 5 *мг/кг* наступало расстройство сердечной деятельности — резкое замедление сердечного ритма до 39 сокращений в 1 мин., что позволяло предположить блокаду

проведения импульсов и электрокардиографически подтверждалось появлением гетеротропного ритма, ритмичность и частота сокращений сердца постепенно восстанавливались и к 15-й мин. возвращались к исходным цифрам. Кровяное давление после значительного (на 30%) снижения, вызванного брадикардией, возвращалось к исходному через 5—7 мин.

При введении собаке препарата в дозе 10 *мг/кг* в первую минуту после инъекции наблюдалось замедление ритма (50%), увеличение амплитуды пульсовой волны в три раза, небольшое (на 17%) снижение кровяного давления. Затем при одновременном учащении ритма сердечных сокращений и уменьшении амплитуды пульсовой волны наступало падение кровяного давления до нуля. На ЭКГ это выражалось падением вольтажа зубца *R*, отрицательностью зубца *T*, смещением книзу отрезка *S—T*, что рассматривается как проявление ваготропного эффекта препарата. Изучение ЭЭГ показало, что если в норме запись состояла в основном из волн средней амплитуды с частотой 10 колебаний в секунду, то через 2 сек. после введения препарата в дозе 5 *мг/кг* появились высокоамплитудные синхронные волны с ритмом 15 колебаний в секунду, то есть элементы ЭЭГ, сходные с таковыми при естественном сне.

Интересно отметить, что имеется как бы расхождение в изменении электрической активности коры мозга с состоянием животного: повышение рефлекторной возбудимости животного сопровождается появлением «сонных» волн на ЭЭГ.

Таким образом, предварительное фармакологическое изучение 1-диэтиламин-2-метил-5-пропил-октин-3-ен-5-ола-2 (условно названного препаратом А-1) показало его высокую биологическую активность и многосторонность влияния на организм.

НЕКОТОРЫЕ ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ КАМФОРНОГО МАСЛА ПРИ ДЛИТЕЛЬНОМ ЕГО ПРИМЕНЕНИИ

В. Ф. Онищук, И. И. Пархотик. Киев

У многих наблюдаемых нами больных, которым длительное время назначалась камфора, нередко во время инъекций отмечалось ощущение вкуса ее во рту, а у 5 человек клиническая картина побочного действия препарата после введения парентерально была настолько типичной, что мы ограничимся приведением выдержки лишь одной истории болезни.

Больной К., 1914 г. рождения, лечился по поводу диффузного пневмосклероза, миокардиосклероза, легочно-сердечной недостаточности II Б ст.

На протяжении двух месяцев 1—2 раза в день ему вводилось подкожно по 2 *мл* 20% раствора камфорного масла. Было отмечено, что на месте инъекций у больного появлялись подкожные инфильтраты — олеогранулемы плотной консистенции.

Через 2 месяца спустя 40—50 сек. после очередной инъекции камфоры в область левого плеча наряду с болью в месте введения больной почувствовал острый привкус препарата во рту, затруднение дыхания; появились клонические и тонические судороги верхних и нижних конечностей, затем наступила потеря сознания, сопровождавшаяся нитевидным пульсом, резкой бледностью лица, холодным потом, расширением зрачков, отсутствием реакции на свет, редким дыханием. Больному сразу же сделана ингаляция кислорода, подкожно введен кардиамин, после чего через 2 мин. возвратилось сознание, прекратились судороги. Пульс 99 ударов в мин., артериальное давление 150/80 *мм* рт. ст. В течение суток после этого у больного отмечались головная боль и общая слабость.

Описанную клиническую картину можно объяснить проявлением камфорно-масляной эмболии.

На ЭКГ, сделанной сразу же после выведения больного из описанного состояния, было зарегистрировано укорочение интервала *R—R*, электрической систолы *Q—T*, снижение вольтажа зубцов *R* и *T* в стандартных отведениях, уменьшение высоты зубца *T* в грудных отведениях, дугообразное смещение *ST* под изолинию, экстрасистолы. Через час интервал *R—R* и *Q—T* несколько увеличился, вольтаж зубца *T* возрос, в то время как *ST* еще оставался под изолинией и отмечались единичные экстрасистолы. Через 24 часа все указанные показатели приблизились к исходным.

Анализируя результаты собственных наблюдений и учитывая данные литературы, мы пришли к выводу, что судорожные припадки и кратковременную потерю сознания нельзя объяснить только лишь жировой эмболией малого круга кровообращения и сосудов головного мозга. По нашему мнению, двигательное возбуждение, головокружение, учащенный пульс и другие симптомы в значительной степени объясняются непосредственным действием камфоры на центральную нервную систему и в особенности на кору и центры продолговатого мозга.

Иногда судороги и потеря сознания могут быть также частично обусловлены явлениями гипоксии головного мозга, наступающей в результате резкого ухудшения сердечно-сосудистой деятельности в силу наличия пульмо-кардиального рефлекса.

В обычной практике камфорное масло, вводимое в небольших дозах, всасывается в кровь из подкожной клетчатки в очень малых количествах, оказывая при этом терапевтический эффект.

В некоторых же случаях при подкожном введении масляного раствора камфоры создаются условия для быстрого всасывания большего, чем обычно, количества ее в сосудистое русло (повышенная хрупкость сосудов и нарушение целостности их в местах постоянных инъекций, непосредственное попадание вещества в олеогранулему и венозные сосуды), что подтверждается ощущением больными вкуса камфоры во рту и присутствием запаха лекарства во время выдоха.

По-видимому, из малого в большой круг кровообращения и сосуды головного мозга попадает незначительное количество камфорного масла, так как наблюдается лишь кратковременное нарушение мозгового кровообращения. Кроме того, необходимо учесть и индивидуальную чувствительность больных к повышенным дозам камфоры, так как известно, что судорожная доза камфорного масла для лечения некоторых психических заболеваний колеблется от 2 до 15 *г*.

Наличие инфильтратов и олеогранулем при длительном подкожном введении камфоры способствует недостаточно быстрому всасыванию и скоплению ее в организме в токсических дозах.

Для оказания медицинской помощи больным с клиникой камфорномасляной эмболии кроме строго постельного режима, ингаляций кислорода, подкожного введения 1 *мл* 10% раствора кофеина при явлениях острой сердечно-сосудистой недостаточности мы в некоторых случаях прибегали к внутривенному введению 0,5 *мл* 0,5% раствора строфантина или 1 *мл* 0,06% раствора коргликона на 20 *мл* 40% глюкозы, 1 *мл* раствора мезатона парентерально.

При остановке дыхания последнее проводится искусственным путем.

Во всех случаях необходимо производить электрокардиографические исследования, которые помогут провести дифференциальную диагностику.

К ВОПРОСУ О ПОВЫШЕНИИ ВЫНОСЛИВОСТИ ОРГАНИЗМА В УСЛОВИЯХ АЛКОГОЛЬНОГО НАРКОЗА

А. В. Кравченко. Днепропетровск

В настоящем исследовании мы поставили задачу изучить наиболее безопасный метод алкогольного наркоза с учетом особенностей разбавителя.

С этой целью были проведены три серии острых опытов на собаках (по пять животных в каждой). В первой серии наблюдений этиловый спирт разбавляли 0,85% раствором поваренной соли, во второй — 5%, в третьей — 20% раствором глюкозы. Во всех трех сериях алкоголь разбавляли до 30% концентрации.

Животных подбирали среднего возраста. В день опыта собак помещали в экранированную операционную. Под эфирным рауш-наркозом обнажали правые бедренные артерию и вену. Артерию соединяли с манометром Людвига для регистрации давления, а вену — с системой для внутривенных вливаний, которую заполняли алкогольной смесью.

На левой задней конечности обнажали седалищный нерв, на который накладывали электроды, соединенные с электрическим стимулятором. В кости черепа соответственно проекциям двигательной и чувствительной зон коры головного мозга вводили игольчатые электроды. После этого дачу эфира прекращали. На грудную клетку накладывали гофрированную манжету и соединяли ее с капсулой Марея. Биоэлектрическую активность коры головного мозга и биопотенциалы сердца усиливали с помощью балансного усилителя и учитывали катодным осциллографом на флюографической пленке, которую протягивали со скоростью 30 *мм* в 1 сек. Электрокардиограмму снимали во II отведении. Дыхание и артериальное давление регистрировали на закопченной ленте кимографа. Через 30 мин. после прекращения дачи эфира записывали биоэлектрическую активность коры головного мозга, характер дыхательных экскурсий, АД и ЭКГ, служившие показателями исходного состояния изучаемых функций. Для суждения об анальгетической силе этилового спирта в различные стадии наркоза, определявшиеся по клиническим признакам и визуально по электроэнцефалограмме, на седалищный нерв наносили электрическое раздражение и учитывали внешнюю реакцию животных и изменения со стороны изучавшихся функций. Указанные показатели регистрировали через 5, 10 и 15 мин. Алкогольные смеси вводили внутривенно капельным способом из расчета 4 капли на 1 *кг* веса в 1 мин. Кроме того, учитывали продолжительность жизни животного. Наркотическая широта определялась по методу Пейсах.

Результаты наблюдений обработаны методом вариационной статистики.

В первой серии опытов животным вводили 30% этиловый спирт на 0,85% растворе поваренной соли. В исходном состоянии собаки вели себя неодинаково: одни были спокойными, другие проявляли признаки возбуждения.

Однако как в первой группе животных, так и во второй на ЭЭГ преобладали волны частого ритма. Соответственно этому амплитуда экскурсий грудной клетки составляла 11—68 *мм*. Артериальное давление было стабильным и достигало 120—150 *мм* рт. ст. Частота сокращений сердца равнялась 120—150 ударам в 1 мин. В момент раздражения седалищного нерва животные приходили в состояние двигательного возбуждения и скулили. На ЭЭГ преобладали волны частого ритма с малой амплитудой колебаний. При этом наблюдалась кратковременная задержка дыхания, АД повышалось на 20 *мм* рт. ст.; у одного животного отмечалось понижение АД на 10 *мм* рт. ст.

После внутривенного введения 13,78 *мл* на 1 *кг* веса 30% алкоголя на физиологическом растворе у животных констатировалось общее двигательное успокоение, отсутствие реакции на оклики. Глазные яблоки были подвижными, корнеальные рефлексы живыми. Биоэлектрическая активность коры головного мозга характеризовалась уменьшением количества волн частого ритма и увеличением числа альфаподобных волн, на фоне которых отмечались низкоамплитудные дельта-волны. Такое изменение волнового процесса, по мнению большинства исследователей, является признаком ослабления рефлекторной деятельности коры головного мозга.

В рассматриваемый период наблюдалось уменьшение амплитуды экскурсий грудной клетки до 8—28 *мм,* то есть в среднем на 58%. Артериальное давление существенно не изменялось и находилось на уровне 120—160 *мм* рт. ст. Частота сердечных сокращений увеличивалась до 150—170 ударов в 1 мин.

Повышение АД и увеличение числа сокращений сердца наступило, по-видимому, вследствие возбуждения симпатических сосудо-двигательных центров. При раздражении седалищного нерва отмечались двигательное возбуждение и поскуливание животных. Соответственно внешней реакции на ЭЭГ преобладали волны частого ритма с малой амплитудой колебания. Наблюдалось увеличение амплитуды дыхательных экскурсий. Артериальное давление повысилось на 10—20 *мм* рт. ст., у одного животного оно понизилось на 10 *мм* рт. ст.

При введении 16,54 *мл* на 1 *кг* веса алкогольной смеси у животных отмечался первый уровень хирургической стадии наркоза. Глазные яблоки были подвижными, корнеальные рефлексы активными, зрачки суженными, реагировали на свет. На ЭЭГ преобладали медленные низковольтные волны при полном угасании биопотенциалов. Подобные изменения волнового процесса характеризуют состояние угнетения коры головного мозга. Отмечалось дальнейшее уменьшение амплитуды экскурсий грудной клетки (до 4—23 *мм*). Артериальное давление снизилось на 10 *мм* рт. ст., у двух животных оно не изменилось. Количество сердечных сокращений уменьшилось до 90—135 ударов в 1 мин. Изменения со стороны изучавшихся функций организма во время раздражения седалищного нерва оставались такими же, как и в фазе двигательного успокоения животных, с той лишь разницей, что они были выражены слабее.

После введения 30% этилового спирта на 0,85% растворе поваренной соли в дозе 18,9 *мл* на 1 *кг* веса у животного констатировался второй уровень хирургической стадии наркоза. Зрачки су-

живались, реагировали на свет. Глазные яблоки были фиксированы, корнеальные рефлексы — активны. На ЭЭГ преобладали медленные волны на изоэлектрической линии. Амплитуда дыхания снизилась до 2—22 *мм*. АД колебалось в пределах 110—130 *мм* рт. ст. Количество сердечных сокращений уменьшилось до 100—115 ударов в 1 мин. у двух животных и существенно не изменилось у остальных. На ЭКГ отмечалось понижение вольтажа зубца *R*, которое можно рассматривать как признак прямого воздействия алкогольной смеси на проводниковую систему сердца. При раздражении седалищного нерва наблюдались двигательное возбуждение и поскуливание животных. Соответственно этому на ЭЭГ отмечалась десинхронизация волнового процесса, сопровождавшаяся исчезновением участков полного угасания биотоков. При этом АД снижалось на 10—20 *мм* рт. ст. и увеличивалась амплитуда дыхательных экскурсий. Приведенные данные свидетельствуют о слабой анальгезирующей силе 30% алкоголя на физиологическом растворе.

При введении алкогольной смеси в дозе 20, 65 *мл* на 1 *кг* веса отмечался третий уровень хирургической стадии наркоза. Зрачки были сужены, реагировали на свет, корнеальные рефлексы не определялись. На ЭЭГ наблюдались лишь единичные низковольтные дельта-волны. Амплитуда дыхательных экскурсий уменьшалась до 2—20 *мм*, АД понизилось на 20—50 *мм* рт. ст. только у двух животных. В момент раздражения седалищного нерва на ЭЭГ наблюдалось появление высокоамплитудных единичных дельта-волн при одновременном незначительном увеличении амплитуды дыхания и понижении АД на 5—10 *мм* рт. ст.

Клинические признаки, характерные для четвертого уровня хирургической стадии наркоза, появились после введения 22, 73 *мл* на 1 *кг* веса алкогольной смеси. На ЭЭГ регистрировались лишь единичные вспышки биопотенциалов. Дыхание характеризовалось дальнейшим снижением амплитуды экскурсий. Приведенные данные свидетельствуют о значительном торможении коры больших полушарий мозга и дыхательного центра. Артериальное давление снижалось на 10—50 *мм* рт. ст. Частота сердечных сокращений уменьшалась до 40—100 ударов в 1 мин. Подобные изменения являются признаком угнетения симпатической нервной системы и реципрокного повышения тонуса блуждающих нервов. При раздражении седалищного нерва во внешней реакции и со стороны изучаемых функций изменений не наблюдается.

В агональной стадии наркоза, которая наступила после введения 24,7 *мл* на 1 *кг* веса алкогольной смеси, биоэлектрическая активность коры головного мозга угасала полностью. Амплитуда ды-

хательных экскурсий уменьшилась до 1—7 *мм*, АД снижалось до 40—100 *мм* рт. ст. На ЭКГ наблюдалось удлинение интервалов *PQ* и *QRST*, а также снижение вольтажа зубца *R*.

После внутривенного введения животным 25,19 *мл* на 1 *кг* веса 30% алкоголя в 0,85% растворе поваренной соли АД снижалось до нуля, а затем наступала остановка дыхания, возможно, в результате анемизации дыхательного центра.

Наименьшей наркотической дозой, при введении которой не наблюдалось существенных сдвигов во внешней реакции животных и со стороны ЭЭГ, дыхания и АД в момент раздражения седалищного нерва, является 6,71 *мл/кг* чистого спирта. Смертельная доза в среднем равнялась 7,56 *мл/кг*. Следовательно, наркотическая широта 30% этилового спирта на 0,85% растворе поваренной соли составила 7,56—6,71 *мл/кг*, то есть она была в два раза меньше, чем у эфира. Продолжительность жизни животных в первой серии опытов в среднем достигала 111,4 мин.

Таким образом, алкогольная смесь, состоящая из 30% алкоголя на физиологическом растворе поваренной соли, при воздействии на организм животных обладает, с одной стороны, анальгетической силой и небольшой терапевтической широтой, а с другой — выраженной токсичностью к таким высоколабильным образованиям нервной системы, как кора головного мозга и дыхательный центр.

Во второй серии опытов этиловый спирт разбавляли 5% раствором глюкозы. Результаты исследований показали, что в исходном состоянии животные вели себя также неодинаково. Одни были более спокойными, другие проявляли признаки беспокойства. На ЭЭГ преобладали волны частого ритма с малой амплитудой колебаний. Амплитуда дыхательных экскурсий грудной клетки составляла 8—25 *мм*, АД было стабильным и находилось на уровне 100—130 *мм* рт. ст. Частота сердечных сокращений равнялась 70—200 ударам в 1 мин. Во время раздражения седалищного нерва животные приходили в состояние двигательного возбуждения и скулили. На ЭЭГ преобладал частый ритм с малой амплитудой колебаний. При этом со стороны дыхания наблюдалась задержка с последующим увеличением амплитуды экскурсий грудной клетки; АД повышалось на 20—40 *мм* рт. ст. У одного животного отмечалось понижение АД на 50 *мм* рт. ст.

Динамика изменений изучаемых нами функций оставалась такой же, как и в первой серии опытов. Однако следует отметить, что уже в фазе двигательного успокоения животных дыхание угнеталось в значительно меньшей степени. Так, амплитуда дыхательных экскурсий грудной клетки в рассматриваемый период пони-

зилась лишь на 20,2%, в то время как в первой серии наблюдений отмечалось уменьшение ее на 58%.

Существенные различия можно было обнаружить и при первом уровне хирургической стадии наркоза. Биоэлектрическая активность коры больших полушарий головного мозга в этот период изменилась в сторону замедления волнового процесса и не сопровождалась появлением участков угасания биопотенциалов, которые отмечены в первой серии опытов.

Продолжительность жизни животных, которым вводили алкоголь на 5% растворе глюкозы, увеличилась на 28,6 мин. Наркотическая широта этилового алкоголя в данной серии опытов возросла до 1,42, то есть была равной соответствующей наркотической широте эфира.

Приведенные данные свидетельствуют о том, что 5% раствор глюкозы смягчает токсическое действие алкоголя на кору головного мозга и дыхательный центр.

Вместе с тем следует подчеркнуть, что концентрация алкоголя (21,07 *мл/кг*), необходимая для выполнения оперативных вмешательств, все же вызывает заметное угнетение коры головного мозга и дыхательного центра.

В третьей серии опытов применялся 30% этиловый спирт на 20% растворе глюкозы. В исходном состоянии животные вели себя, как и в предыдущих сериях. На ЭЭГ у всех собак преобладали волны частого ритма с малой амплитудой колебаний. При этом амплитуда дыхательных экскурсий грудной клетки составляла 10—24,5 *мм*, АД достигало 80—160 *мм* рт. ст. Частота сердечных сокращений равнялась 120—200 ударов в 1 мин. Во время раздражения седалищного нерва изменения со стороны изучаемых функций были примерно такими же, как и в первых двух сериях опытов.

При наступлении фазы двигательного успокоения амплитуда дыхательных экскурсий грудной клетки у трех животных не изменялась, а у двух — возросла на 6—8,5 *мм*.

Развитие первого уровня хирургической стадии наркоза сопровождалось уменьшением дозы алкогольной смеси в два раза по сравнению с таковой у животных первых двух серий. Амплитуда экскурсий грудной клетки временно уменьшилась всего на 12%. На ЭЭГ преобладали высоковольтные медленные волны на фоне альфа- и бета-ритма.

Следовательно, сохранение функциональной способности коры головного мозга в рассматриваемый период и менее выраженное, чем в первых двух сериях опытов, угнетение дыхания свидетельствуют о том, что 20% раствор глюкозы обладает большими защитными свойствами по сравнению с 5% раствором. Более раннее

наступление первого уровня хирургической стадии наркоза при введении алкогольной смеси в дозе 8,3 *мл/кг,* то есть в два раза меньшей, чем в первой и второй сериях, связано, по-видимому, с потенцирующим свойством 20% глюкозы.

Допустимая глубина наркоза для производства оперативных вмешательств наблюдалась при третьем уровне хирургической стадии. При этом у двух животных амплитуда экскурсий грудной клетки не изменялась, а у трех даже увеличивалась. На ЭЭГ преобладали медленные высоковольтные волны с участками сниженного потенциала биотоков. Такой характер ЭЭГ свидетельствует о том, что при разбавлении алкоголя 20% раствором глюкозы биоэлектрическая активность коры не изменяется или изменяется мало.

Таким образом, 20% раствор глюкозы, с одной стороны, потенцирует 30% алкоголь, а с другой — повышает выносливость организма животных. Соответственно этому наркотическая широта 30% этилового спирта увеличивается до 2,42.

Проведенные исследования свидетельствуют, что этиловый алкоголь, разбавленный физиологическим раствором, является сильным протоплазматическим ядом. При этом наркотическая широта 30% этилового спирта составляет 0,85.

5% раствор глюкозы до некоторой степени смягчает токсическое действие этилового алкоголя на кору головного мозга и дыхательный центр и повышает наркотическую широту до 1,42.

Наиболее эффективным разбавителем алкоголя является 20% раствор глюкозы, который, с одной стороны, потенцирует анальгетическое влияние 30% этилового спирта, а с другой — резко увеличивает широту его терапевтического действия (2,42).

ВЛИЯНИЕ ПРОИЗВОДНЫХ КУМАРИНА, ФЛАВОНОИДОВ И КЕЛЛИНА НА СНОТВОРНЫЙ ЭФФЕКТ БАРБИТУРАТОВ

Я. И. Хаджай. Харьков

Задачей настоящей работы явилось выявление у исследуемых нами кумаринов и флавоноидов наличия потенцирования снотворного эффекта барбитуратов, а также уточнение данных о таковом действии келлина в сравнительных исследованиях с резерпином.

Исследованию подвергнуты новые фурокумарины: ангесин и пеуценидин, производные кумарина — фраксинол, флавоноиды — кверцетин, акацетин, цинарозид, гелихризин, фламин и ликвиритон.

Опыты проводили на крысах (120) и кроликах (25). Крысам вводили нембутал внутрибрюшинно или барбамил подкожно в дозах 20 и 60 *мг/кг*, кроликам — внутривенно тиопентал в дозе 20 *мг/кг*. У одних и тех же животных определяли длительность сна (по времени бокового положения) в контрольных опытах и в опытах (через 1—3 суток после первых) с предварительным (за 20 мин.—1 час) введением испытуемых веществ. В контрольных опытах вводили растворители: для келлина и пеуценидина 25—50% растворы салицилата натрия, для остальных веществ — разведенный спирт или физиологический раствор. В испытанных дозах растворители не удлиняли сна крыс, а салицилат натрия в опытах на кроликах даже несколько уменьшал действие тиопентала.

Результаты опытов показали (таблица), что фурокумарин пеуценидин при парентеральном введении крысам вызывает удлинение снотворного действия нембутала. Оптимальный эффект (удлинение сна в 4,3 раза) получен при дозе 25 *мк/кг*, а повышение дозы не увеличивает пролонгации сна. При введении внутрь потенцирующий эффект сохраняется, но в ослабленном виде. В этих опытах действие пеуценидина более выражено через 1 час, чем через 30 мин., что свидетельствует о медленном всасывании вещества.

Фурокумарин ангесин при введении внутрь также оказывает потенцирующий эффект, однако его действие более чем в 2 раза слабее действия пеуценидина. Кумарин фраксинол вызывает статистически достоверное удлинение снотворного эффекта при внутрибрюшинном введении в дозе 50 *мг/кг*.

Аналогичные результаты, показывающие усиление наркотического действия тиопентала фурокумаринами и фраксинолом, получены в опытах на кроликах.

Флавоноиды, вопреки ожиданию, или не оказывали влияния на длительность нембуталового сна у крыс (акацетин или ликвиритон), или отчетливо его уменьшали.

Келлин, как в опытах на крысах, так и на кроликах, отчетливо потенцирует действие барбитуратов, причем по выраженности эффекта превосходит фурокумарины и фраксинол и уступает резерпину.

Данные о потенцирующем действии фурокумаринов подкрепляют ранее полученные нами результаты, свидетельствующие о наличии у этих веществ угнетающего влияния на высшие отделы центральной нервной системы. Кумарин фраксинол также удлиняет действие барбитуратов и в этом отношении приближается к кумарину и некоторым синтетическим его производным (Kreitmair, 1949; Mercier и соавт., 1957; Lespagnol и соавт., 1964). По данным И. Ф. Шварева (1964), кумарин остохол не оказывает постоянного влияния на длительность гексеналового сна у мышей. Возможной причиной такого явления могли быть большие дозы остохола, при-

Влияние фурокумаринов, фраксинола, флавоноидов и келлина на длительность снотворного действия барбитуратов у крыс

Исследуемое вещество	Путь введения	Доза, *мг/кг*	Длительность сна, мин.	
			в контроле	в опыте
		Нембутал		
Неуценидин	Внутрибрюшинно	5,0	30±3	35±2
»	»	25,0	—	130±10
»	»	100,0	—	92±6
»	Per os (за 30 мин.)	100,0	—	93±6
»	» (за 1 час)	100,0	—	120±4
Ангесин	» (за 1 час)	100,0	—	45±2
Фраксинол	Внутрибрюшинно	25,0	36±4	53±11
»	»	50,0	—	78±13
Кверцетин	Per os	100,0	44±6	9±4
Акацетин	»	100,0	68±4	67±10
Цинарозид	»	100,0	—	8±6
Фламин	»	100,0	58±7	23±7
Ликвиритон	»	100,0	—	71±18
Гелихризин *	»	100,0	131±8	54±7
		Барбамил		
Келлин	Подкожно	5,0	82±8	112±15
»	»	10,0	—	154±20
»	»	20,0	—	327±29
Резерпин	»	5,0	66±7	115±9
»	»	10,0	—	174±15

* Введение нембутала в дозе 30 *мг/кг*.

менение которых уменьшает потенцирующее действие возбуждением, идущим из подкорковых центров.

Результаты опытов с флавоноидами свидетельствуют, что эти вещества не оказывают потенцирующего влияния на действие барбитуратов, несмотря на определенную близость к кумаринам по химическому строению и некоторым эффектам фармакологического действия (одинаковое угнетающее влияние на гладкую мускулатуру, наличие капилляроукрепляющего влияния).

Установленное нами уменьшение длительности нембуталового сна у крыс под влиянием кверцетина, цинарозида, гелихризина и фламина представляет большой интерес и свидетельствует об улучшении детоксицирующей функции печени, где, как известно, происходит обезвреживание барбитуратов, и изменение сна используется в качестве показателя ее функционального состояния (Т. И. Соколова, 1964; Fischer, 1961).

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ФАРМАКОЛОГИИ АНТИПРОТЕАЗНЫХ ВЕЩЕСТВ

Ф. П. Тринус, В. С. Даниленко. Киев

К проблеме изыскания противовоспалительных средств очень тесно примыкают вопросы фармакологии веществ, обладающих так называемым антипротеазным (антипротеиназным и антипептидазным) действием, поскольку при развитии воспалительного процесса протеазы (гидролазы) как активное начало клеточных включений — лизосом высвобождаются из них с последующим лизисом клеток и тканей (А. А. Покровский, В. А. Тутельян, 1969; De Duve, 1970).

Класс гидролаз включает в себя различные подклассы ферментов, действующих на эфирные, кислотоангидридные, галоидные, углеродуглеродные, азотуглеродные, азотфосфорные, пептидные (пептидгидролазы) и прочие связи, которые в свою очередь разделяются на ряд подподклассов. В частности, к пептидгидролазам относятся следующие подподклассы: 1) альфа-аминоацилпептидгидролазы (лейцинаминопептидаза, аминопептидаза, аминотрипептидаза и пр.); 2) пептидил-аминокислотные гидролазы (карбоксипептидазы А и В, дрожжевая карбоксипептидаза); 3) дипептидгидролазы (глицил-глицин-дипептидаза, иминодипептидаза, пролидаза и пр.); 4) пептидил-пептидгидролазы (пепсин, реннин, трипсин, химотрипсин, панкреатопептидаза Е, энтеропептидаза, папаин и химопапаин, тромбин, плазмин, стрептококковая пептидаза А, калликреин, катепсины С и D и пр.).

Следует отметить, что основное затруднение при изучении биохимии и фармакологии пептидгидролаз составляет факт «перекрытия» их специфичностей, который подвергает сомнению раздельное существование некоторых из них и не дает возможности создать систематическую номенклатуру, охватывающую все пептидгидролазы.

Наряду с гидролазами в организме имеется ряд веществ, которые являются естественными ингибиторами протеаз и предохраняют клетки в целом и их отдельные структуры от чрезмерной активности ферментов. Так, ингибитор, содержащийся в молозиве, предотвращает разрушение антител, что способствует их переходу от организма матери в организм плода. Сывороточные ингибиторы трипсина и химотрипсина, по всей вероятности, принимают участие в регуляции процесса свертывания крови путем торможения перехода протромбина в тромбин (Green, Neirat, 1959). При панкреатитах эти ингибиторы связывают пептидил-пептидгидролазы, поступающие из поджелудочной железы в кровяное русло.

Вполне понятно, что при развитии различных патологических процессов, связанных с повышением активности гидролаз и нарушением динамического равновесия в системе фермент — ингибитор, требуется или применение последнего, выделенного в чистом виде, или назначение синтетических химических соединений, обладающих антипротеазными свойствами.

Настоящий обзор посвящен в основном фармакологии ингибиторов подподкласса пептидил-пептидгидролаз и отчасти альфа-аминоацилпептидгидролаз.

Фундаментальными исследованиями Jansen и др. (1949—1952) установлено, что высокоспецифическими ингибиторами трипсина, химотрипсина, тромбина являются фосфорорганические соединения, содержащие активные радикалы —F, —CN, $—OC_6H_4NO_2$. Из этой группы ингибиторов чрезвычайно сильным угнетающим действием на активность протеаз обладает диизопропилфторфосфат (ДФФ). Реакция между ФОС и чувствительными к ним ферментами, имея бимолекулярный характер (Jandorf, 1956), включает в себя этап соединения диизопропилфторфосфата с молекулой энзима по подвижному водороду и сводится к процессу фосфорилирования последней этим веществом. В плане осве-

щения избирательного ингибирования гидролаз фосфорорганическими веществами интересно отметить, что, по данным Miller, van Vunakis (1956), Mounter и др. (1957), Mounter, Shipley (1958), в отличие от упомянутых выше ферментов неуязвимыми для ФОС являются протромбин, плазминоген, папаин, химопапаин, лейцинаминопептидаза и карбоксипептидаза.

Большим достижением в области фармакологии антипротеазных средств последнего десятилетия является открытие и выделение тразилола — сложного соединения, состоящего из большого количества остатков аминокислот (Werle, Hoppel, 1959; Kraut и др., 1963, и др.). Широкий спектр влияния тразилола заключается в том, что он подавляет эстеразное и кининогеназное действие всех известных калликреинов, ингибирует протеолитическое действие трипсина, химотрипсина, эластазы поджелудочной железы — панкреатопептидаза Е (Kraut, Bhargava, 1963; Stüttgen и др., 1962; Doleschel и др., 1965; Sólyom, Tolnay, 1965), угнетает фибринолитические свойства плазмина и несколько первоначальных реакций в процессе свертывания крови (Marx и др., 1963; Godal, Theodor, 1965; Amriş, 1966; Blömback и др., 1967).

По данным И. Б. Малюгиной (1969), помимо угнетающего влияния на фибринолитическую активность крови тразилол тормозит таковую в ткани легких, надпочечников, брыжеечных лимфатических узлов, вилочковой железы крыс. При этом наблюдается прямо пропорциональная зависимость между дозой препарата и его эффектом.

Тразилол тормозит также превращение трипсиногена в трипсин (Forell, 1963). Исследования Trautschold и др. (1966) свидетельствуют, что тразилол ингибирует проназу Р и папаин, хотя это влияние выражено в меньшей степени, чем по отношению к трипсину, химотрипсину, калликреину и плазмину.

Изучение Dubber и др. (1968) степени торможения тразилолом системы плазминоген — плазмин в плазме путем измерения казеинолитической активности показало, что препарат почти полностью тормозит казеинолитическую активность плазминогена, а в опытах in vitro он тормозит также активацию плазминогена урокиназой. Тразилол обладает антикоагулянтным действием, возможно, связанным с торможением превращения тромбина и образованием тромбопластина. По данным названных авторов, препарат соответственно в 100 и 1000 раз более эффективен как ингибитор фибринолитической системы, чем 4-аминометилциклогексанкарбоновая кислота (AMCHA) и ε-аминокапроновая кислота (ε-АКК).

Uhlenbuck, Winter (1969) установили, что тразилол не влияет на мембранную активность проназы, субтилизина (субтилопептидаза А) и нейраминидазы, но несколько подавляет таковую у эластазы, карбоксипептидазы В и значительно угнетает действие трипсина, α-, β- и δ-химотрипсина.

Интересно отметить, что тразилол ослабляет нарушение проницаемости сосудов, вызываемое введением лизосом, гранулоцитарного вещества лейкоцитов и разрушенных белых кровяных телец, занимая по выраженности этого действия промежуточное место между димеболином (антигистаминное средство) и димедролом (антигистаминное и антибрадикининовое вещество (Л. В. Королева и А. А. Свешников, 1968).

Помимо тразилола широкое применение в клинике нашли контрикал, выделенный из ткани легких, цалол (как и тразилол, выделен из околоушных желез) и инипрол (препарат из тканей поджелудочной железы). К. М. Лакин и сотр. (1969) сообщили о препарате «пантрипин», выделенном из поджелудочной железы крупного рогатого скота, который также оказался эффективным ингибитором фибринолиза. Его действие наблюдается как на интактных животных, так и в условиях активирования фибринолиза стрептокиназой. При комбинировании пантрипина с ε-АКК, AMCHA и парааминометилбензойной кислотой (PAMBA) отмечается потенцирование эффекта.

Как упоминалось выше, факторы, обладающие антипротеазным действием, присутствуют в сыворотке крови. По данным Shulman (1952), Gray и др. (1960), один из ингибиторов сыворотки инактивирует трипсин и химотрипсин, а второй — трипсин, химотрипсин и плазмин. Wu, Lascowski (1960) выделили из бычьей крови кислотостабильный ингибитор, который имеет мукопротеидную природу и сходен с ингибитором трипсина овомукоидом, содержащимся в яичном белке (Linewlaver, Murray, 1947). Второй ингибитор сыворотки реагирует стехиометрически с трипсином, эластазой (панкреатопептидаза А) и плазмином, инактивирует α- и β-химотрипсин, но соединение его с последним нестойко и легко диссоциирует. Аналогичный ингибитор трипсина, химотрипсина и протеиназы А получен из овечьей сыворотки (Martin, 1962).

Bundy, Mehl (1959), Schulze и др. (1962) обнаружили в α_1-глобулиновой фракции сыворотки человеческой крови ингибитор трипсина и химотрипсина (α_1-ингибитор или α_1-антитрипсин), который, однако, не влияет на активность плазмина.

Детальные исследования К. Н. Веремеенко (1967) позволили идентифицировать два вида сывороточных ингибиторов (ингибиторы I и II). Ингибитор I связывает трипсин и лишает его способности расщеплять белковые субстраты, но не препятствует гидролизу протамина, а ингибитор II вызывает общую инактивацию фермента. При электрофорезе сывороточных белков ингибитор I мигрирует с α_2-, а ингибитор II — с α_1-глобулинами.

Нужно отметить, что, несмотря на определенные успехи в изучении сывороточных ингибиторов, до сих пор не вполне ясно, имеем ли мы дело со специфическими ингибиторами трипсина и химотрипсина для каждого из ферментов в отдельности или антиферментным действием по отношению к ним обладает какой-то один фактор, который пока не идентифицирован.

По мнению Peacock, Sheehy (1952), Shulman (1952) и др., повышение содержания сывороточных ингибиторов при новообразованиях, воспалительных и других патологических процессах как защитная (антипротеолитическая) реакция имеет диагностическое значение.

Из других веществ довольно сильным ингибитором карбоксипептидазы является фенилпропионовая кислота и ее производные; уропепсин инактивируется солями тяжелых металлов, роль неспецифического ингибитора калликреина, трипсина, химотрипсина и плазмина выполняет протаминсульфат (Armstrong, Stewart, 1962). К ингибиции трипсина, плазмина, калликреина приводит также применение трипсимука (Gáspárdy и др., 1966), метилурацила (Л. Н. Стародубцева, 1966), небелкового полимера гексадиметринбромида (Eisen, 1964), пропилтиоурацила (И. М. Григоровский, 1964).

По данным Sólyom и др. (1964), ингибиторы протеаз, выделенные из бобов и картофеля, тормозят не только расщепление эластина и казеина эластазой, но также in vivo и in vitro в значительной степени или полностью предотвращают действие последней на различные физиологические и патологические процессы (сокращение матки, отек и геморрагические явления в легочной ткани и пр.). Довольно высокая антитриптическая и антихимотриптическая активность обнаружена у белковых экстрактов из семян некоторых луговых трав (Mejbaum-Katzenellenbogen, Lorenc-Kubis, 1969).

Интересно сообщение Aoyagi Takaaki и др. (1969) о том, что антипротеазное действие присуще продуктам жизнедеятельности актиномицетов — лейпептинам (ацетил- и пропионил-l-лейцил-l-лейцил-d, l-аргининалы), которые подавляют протеолиз, вызываемый плазмином, папаином, трипсином. Ингибирующее действие лейпептинов носит конкурентный характер. Как предполагают авторы, степень активности этих веществ определяется свободной альдегидной группой, так как их производные, содержащие карбоксильную и спиртовую группы вместо альдегидной, мало активны.

Следует отметить, что ингибирующее действие ряда веществ по отношению к гидролазам является в большей или меньшей степени специфическим, избирательным. Так, по данным Zsdánszky и др. (1969), природные ингибиторы протеаз из картофеля и бобов не оказывали влияния на гидролиз урокиназы, а по данным Lorand и др. (цит. по Zsdánszky и др.), ингибиторы трипсина из сои и мочи не препятствуют гидролизу вышеназванного энзима. Лейпептины, обладая высокой антитриптической активностью, не изменяют протеолиз, вызываемый α-химотрипсином.

Важная роль кининов, а также ферментов, вызывающих их высвобождение, в развитии воспалительного процесса (П. Я. Гапонюк, 1968; Rocha и Silva, 1949) послужила основанием для исследования способности химических соединений высвобождать кинины или препятствовать образованию их в организме. Как сообщают Davies и др. (1966), Davies, Lowe (1966), цистеин и другие тиоловые соединения (β-меркаптоэтанол, β-меркаптоэтиламин, пенициламин, глутатион) препятствуют высвобождению кининов и снижают проницаемость капилляров; тразилол тормозит этот процесс на 70%, а ингибитор трипсина из соевых бобов — на 100%. Другие же вещества (индометацин, флюфенаминовая кислота, фенилбутазон, ибуфенак, фосфат хлорохина, ацетилсалициловая кислота, параметазон) не влияют на процесс освобождения кининов в организме или влияют в незначительной степени.

В этом плане интересно сообщение Bertelli (1967) о том, что нестероидные противовоспалительные средства в какой-то степени обладают антипептидазным действием. Дифосфат хлорохина особенно эффективно влияет на коллагеназу (клостридиопептидаза А), а салициловая и флюфенаминовая кислоты угнетают активность коллагеназы и химотрипсина. На основании исследования большого количества нестероидных соединений автор делает вывод о том, что противовоспалительными свойствами могут обладать и вещества, не имеющие антипептидазного действия. Но если препарату присуще последнее, то в нем обнаруживаются противовоспалительные свойства.

По данным Ф. П. Тринуса и сотр. (1969), Skidmore, Whitehouse (1967), исследовавших способность салициловокислого натрия, ибуфенака, фенилбутазона, индометацина, мефенаминовой и флюфенаминовой кислот тормозить активность α-химотрипсина in vitro, наиболее выраженным действием в этом направлении обладают мефенаминовая и флюфенаминовая кислоты, а наименее выраженным — салициловокислый натрий. При этом наблюдается корреляция между способностью угнетать активность α-химотрипсина и противовоспалительным действием.

Тормозящее влияние на фибринолитическую и казеинолитическую активность плазмина, трипсина и стрептокиназы оказывают, помимо названных выше соединений, 7-аминоэнантовая, 8-аминопелларгеновая, ε-ацетамидкапроновая, аминоундекановая, аминовалериановая и γ-аминомасляная кислоты (З. А. Чаплыгина, И. М. Лернер, 1967; А. П. Гаврилов, 1967; Bertelli и др., 1964).

Наиболее широкое применение в клинике в качестве антифибринолитического средства нашла ε-АКК (А. Г. Караванов, Т. А. Куценко, 1966; Linz, 1967; Sterns, Lillehei, 1967, и др.), хотя, по данным Melander и др. (1965), по показателям антифибринолитической активности (снижение фибринолитического эффекта стрептокиназы на 50%), активность некоторых веществ, в частности AMCHA была в 2 раза выше, чем ε-АКК. Исследованиями З. А. Чаплыгиной и И. М. Лернер, А. П. Гаврилова установлено, что антифибринолитическая активность ε-АКК больше, чем у аминоундекановой, γ-аминомасляной и 8-аминопелларгеновой кислот.

Работами De Barbieri и др. (1962), Höller, Lindner (1965) показано, что ε-АКК наиболее сильно ингибирует такие эндопептидазы, как фибринолизин и α-химотрипсин. При определении природы тормозящего действия ε-АКК по

тесту казеинолитической и эстеразной активности смеси α-химотрипсина и трипсина названное соединение уменьшало протеолитическую и эстеразную активность фермента.

Bertelli и др. (1964) установлено, что наименее чувствительной к действию ряда производных ε-АКК и ε-ацетамидкапроновой кислоты является система калликреина и его прекурзоров. В ряду этих веществ антипротеазная активность молекулы возрастала с удлинением углеродной цепи и не снижалась при замещении карбоксильной группы на аминогруппу.

Что касается противовоспалительного действия ε-АКК, то Höller, Lindner (1965) приходят к выводу, что поскольку препарат не обладает ни антигистаминным действием, ни способностью угнетать высвобождение эндогенного гистамина, то противовоспалительные свойства соединения можно объяснить «неспецифическим» влиянием на воспалительный процесс. По данным А. А. Дзизинской и соавт. (1968), существенное значение в действии ε-АКК следует придавать снижению проницаемости кровеносных капилляров.

По данным А. П. Гаврилова (1967), фибринолитическую активность крови угнетают также аргинин, лизин и орнитин.

Markwardt, Klöcking (1965), Markwardt (1967), Geratz (1968) описывают как антифибринолитическое средство п-аминометилбензойную кислоту (PAMBA), которая полностью предупреждает изменения фибринолиза при последующем введении стрептокиназы. И. М. Мазитов (1967) установил, что PAMBA уменьшает и местную фибринолитическую активность, хотя, по данным М. Ф. Меркулова и И. Б. Малюгиной (1968), угнетение названным соединением фибринолитической активности тканей выражено в меньшей степени, чем под влиянием тразилола.

Следует сказать, что способность антипротеазных средств уменьшать фибринолитическую активность тканей имеет очень большое значение для торможения воспалительного процесса. По данным Ungar (1952), среди других сторон механизма противовоспалительного действия лекарственных веществ важная роль принадлежит двум факторам — задержке превращения профибринолизина в фибринолизин и угнетению процесса фибринолиза непосредственно путем торможения ферментативной функции фибринолизина или косвенно — путем активирования находящегося в организме антифибринолизина.

При изучении взаимосвязи между структурой и действием дериватов PAMBA, оказывающих наивысший антифибринолитический эффект в группе ароматических производных аминокарбоксильных кислот, Markwardt (1969), Markwardt, Richter (1964) отметили, что если аминогруппа в молекуле соединений замещена другой какой-либо группой, то антифибринолитическая активность уменьшается. Если иной функциональной группой, в частности сульфониевой, замещена карбоксильная группа, то активность понижается в меньшей степени. Для активности антипротеазных средств большое значение имеет расстояние между функциональными группами, входящими в их молекулу. В данном случае активность производных PAMBA определяется расстоянием между амино- и карбоксильной группами, амино- и сульфониевой группировками и т. д. Для некоторых производных ароматического ряда, в том числе PAMBA, само по себе бензольное кольцо не является ведущим в ингибирующем действии, а последнее определяется именно наличием различных радикалов у бензольного кольца.

При исследовании сочетанного влияния контрикала, блокирующего действие плазмина, и PAMBA Klöcking (1967), обнаружил, что комбинированное введение половинных эквивалентных доз этих веществ вызывает более сильный антифибринолитический эффект, чем введение каждого препарата в отдельности.

Markwardt и др. (1969) установили, что производные бензиламина и бензамидина ингибируют не только трипсин и фибринолитические ферменты, но и

тромбин. Среди указанных веществ сильным ингибитором тромбина является 4-хлорбензиламин, но он слабо подавляет активность плазмина. Наиболее эффективным ингибитором плазмина и тромбина из этого ряда является 4-амидино-фенил-пируватная кислота, а также 4-аминобензил-амидин, 4-фенил-пропокси-бензамидин, 3-фенокси-пропокси-бензамидин и нафтамидин. В реализации их ингибирующего действия главная роль принадлежит свободным основным группам, а введение карбоксильной группы в 4-е положение приводит к потере специфических свойств.

Okamoto и др. (1964) и Markwardt (1967) считают, что по антифибринолитическому эффекту более мощным агентом, чем ε-АКК, является активный (транс-) изомер АМСНА, который, как полагает Landmann (1967), так же, как ε-АКК и РАМВА, конкурентно тормозит реакцию превращения плазминогена в плазмин и подавляет реакцию активирования плазмина. Dubber и др. (1965) наблюдали угнетение АМСНА активации плазминогена стрептокиназой, но считают, что препарат действует как неконкурентный ингибитор плазмина.

Интересные данные приводит Bertelli (1968), который считал, что феномены Артюса, Санарелли-Шварцмана, туберкулиновые реакции, анафилактический шок, воспаления, вызываемые влиянием холода и тепла, имеют общий патогенетический механизм. Им было установлено, что такие антипротеазные средства, как ε-АКК, ε-ААК (ацетамидаминокапроновая кислота), АМСНА, РАМВА, ААМСНА (ацетиламинометилциклогексанкарбоновая кислота), тразилол инипрол в большей или меньшей степени тормозят протеолитическую активность различных энзимов при указанных выше формах воспаления. Причем оказалось, что при местной и генерализованной формах феномена Санарелли-Шварцмана наиболее активными были ε-АКК и ε-ААК.

Заслуживает внимания приведенное выше сообщение об антипротеазном действии лейпептинов, так как установлено, что в большинстве случаев они оказались более активными ингибиторами тромбокиназы, тромбина, плазмина, трипсина, α-химотрипсина, папаина, калликреина, чем ε-АКК, АМСНА, соевый ингибитор трипсина и тразилол.

В последние годы начали проводиться поиски новых ингибиторов протеаз среди некоторых производных антраниловой кислоты. Ф. П. Тринус и соавт. (1969) установили, что указанные соединения полностью подавляют активность не только свободного, но и связанного с α_2-глобулинами трипсина, в то время как, по данным К. Н. Веремеенко и соавт. (1968), тразилол неполностью инактивирует трипсин в сыворотке крови из-за образования комплекса фермент — α_2-макроглобулин.

В настоящее время не существует какой-либо строгой классификации ингибиторов протеаз. На наш взгляд, идеальной явилась бы классификация антиферментов этой группы по их отношению к тем или иным субстратам. Но, как указывалось выше, раздельное существование гидролаз сомнительно из-за «перекрытия» их специфичностей. Поэтому, исходя из вышеприведенного материала, можно предложить следующую классификацию ингибиторов протеаз.

1. По происхождению: а) природные (естественные) ингибиторы животного и растительного происхождения; б) синтетические ингибиторы.

2. По «прочности» связывания гидролаз: а) приводящие к обратимой ингибиции энзимов; б) необратимо реагирующие с ферментами.

3. По биохимическому характеру взаимодействия с ингибируемым субстратом: а) конкурентного типа; б) неконкурентного типа.

4. По характеру влияния на определенную ферментную систему: а) ингибиторы, действующие на исходный, промежуточный и конечный этапы образования фермента, а также на активаторы данной ферментной системы; б) ингибиторы, влияющие на отдельные звенья той или иной ферментной системы.

5. По специфичности ингибирования ферментов: а) специфические; б) неспецифические ингибиторы.

Разумеется, три последних пункта определяются как природой активных центров ферментов, их реакционной способностью, взаимодействием друг с другом, конформационными свойствами молекулы фермента, так и строением антифермента, в котором важное значение имеет реакционная способность функциональных групп. Последняя зависит не только от взаимодействия функциональных групп молекулы ингибиторов друг с другом, но также от характера взаимодействия последних с активными центрами фермента.

Вероятно, характер действия природных и синтетических ингибиторов протеаз имеет следующее основное различие. При действии природных ингибиторов для их реакции с субстратом определенную роль играет тот факт, что как субстрат, так и ингибитор имеют белковую природу, которая характеризуется тем или иным набором аминокислот. Поэтому можно предположить, что в случаях применения природных ингибиторов могут возникать взаимодействия такого же характера, которые наблюдаются при введении в организм антиметаболитов, то есть конкуренция фермента и антифермента за определенный биохимический субстрат.

Исследования в области фармакологии антипротеазных средств должны включать в себя поиски новых соединений как природного, так и синтетического происхождения. Первое из названных направлений сложно в том отношении, что при выделении естественных ингибиторов, их идентификации пока возникают определенные затруднения методического характера.

Вторым не менее важным моментом является дальнейшее углубление исследований самих ферментов и выделение их в чистом виде, что поможет изысканию ингибиторов с направленным действием.

ВЛИЯНИЕ НЕСТЕРОИДНЫХ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ СРЕДСТВ НА МЕДИАТОРНЫЕ ПРОЦЕССЫ ВОСПАЛЕНИЯ

Ф. П. Тринус. Киев

Коллектив лаборатории частной фармакологии на протяжении последних лет проводит изучение синтезированных в химических лабораториях Киевского института фармакологии и токсикологии (В. А. Портнягина, А. Г. Фадеичева, В. К. Карп, В. Ф. Даниленко) и Института органической химии АН УССР различных классов противовоспалительных веществ, наряду с этим проводится планомерное и разностороннее изучение механизма действия нестероидных противовоспалительных средств — НПВС (Н. А. Мохорт, Б. М. Клебанов, Т. К. Рябуха и др.).

Прежде всего необходимо отметить, что внутримолекулярное расстояние между карбоксильной группой в молекуле кислотных НПВС или энольной группой в соединениях типа бутадиона и вторым реакционным центром — окси-, амино- и другими группами составляет 4,55—4,8 Å у производных антраниловой кислоты и

бутадиона, 5,84—6,67 Å — у индометацина, что соответствует аналогичным расстояниям между активными центрами в молекуле гистамина (4,55 Å) или серотонина (5,8 Å). Такое совпадение, видимо, не случайно и дает основание для предположения о возможном конкурентном взаимодействии упомянутых НПВС с серотонино- или гистамино-рецепторами или соответствующими ферментными системами, участвующими в процессах синтеза, депонирования, высвобождения из тканевых депо и превращения медиаторов воспаления.

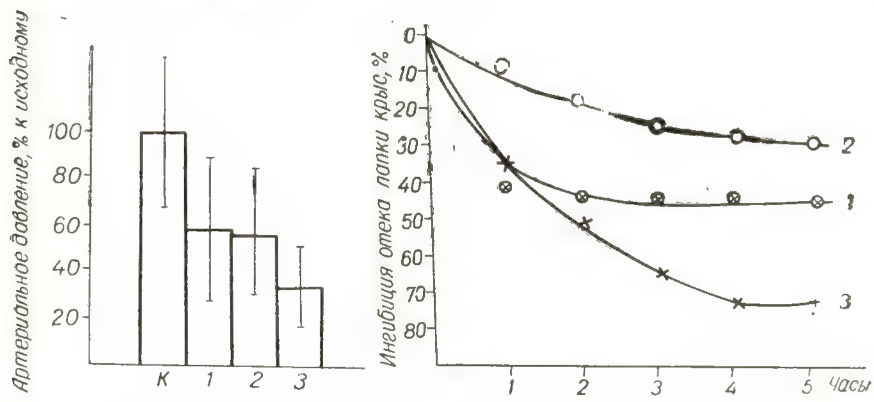


Рис. 1. Влияние нестероидных противовоспалительных средств на прессорную реакцию, вызванную медленным введением серотонина.

К — контроль; *1* — салицилат натрия; *2* — мефенаминат натрия; *3* — бутадион.

Рис. 2. Действие салицилата натрия (*1*), мефенамината натрия (*2*), бутадиона (*3*) на отек лапки крыс, вызванный субплантарным введением серотонина.

Учитывая, что местная воспалительная реакция состоит как бы из двух основных компонентов — сосудистого и тканевого, нами исследовано влияние НПВС (салицилат натрия, мефенаминат натрия, бутадион) на изменение артериального давления у крыс после внутривенного введения серотонина с постоянной скоростью (500 *мкг* в 1 мин.). Параллельно изучалось влияние упомянутых веществ на отек лапки крыс, вызванный серотонином, и определялось содержание эндогенного серотонина в воспаленных тканях лапки крыс при ожоговом воспалении (55° С).

Как видно из рис. 1, салицилат и мефенаминат натрия имеют тенденцию снижать прессорную реакцию, вызванную медленным введением серотонина. Бутадион в этом случае оказался более ак-

тивным. Аналогичные результаты наблюдались при изучении влияния упомянутых НПВС на развитие отека лапки крыс при субплантарном введении раствора серотонина (рис. 2).

В воспаленных тканях при ожоге, как и в предыдущих опытах, отмечается снижение под влиянием бутадиона содержания эндогенного серотонина. Параллельное измерение воспалительной реакции, развивающейся при ожоге, подтверждает в какой-то степени тот факт, что в противовоспалительном действии бутадиона важную роль играет взаимодействие с метаболизмом серотонина, так как бутадион и в данном случае сильнее тормозил развитие реакции на ожог (рис. 3)

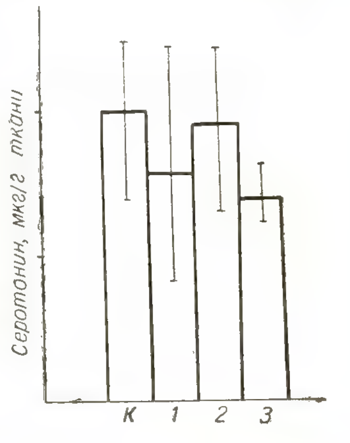


Рис. 3. Влияние нестероидных противовоспалительных средств на содержание серотонина в лапке крыс при ожоговом воспалении:

К — контроль; *1* — салицилат натрия; *2* — мефенаминат натрия; *3* — бутадион.

Активным при ожоговом воспалении, в отличие от серотонинового воспаления, оказался также и мефенаминат натрия.

Таким образом, можно утверждать, что в механизме противовоспалительного действия бутадиона важную роль играет способность последнего влиять на содержание эндогенного серотонина в очаге воспаления и на способность серотонина взаимодействовать с сопутствующими рецепторами.

Дополнительное исследование с определением влияния НПВС на 5-окси-триптофазную активность тканей показало, что бутадион, в отличие от салицилата и мефенамината натрия, способен подавлять вышеуказанную активность.

В превращении моноаминов (серотонина и катехоламинов) существенную роль играет моноаминоксидаза (МАО). По имеющимся в литературе данным, активность МАО изменяется при воспалении (Rackallio, 1963; Willoughby, Spector, 1964), а ингибиторы моноаминоксидазы (ИМАО) оказывают противовоспалительное действие (Л. А. Романова, В. З. Горкин, 1969; Т. К. Рябуха, 1970; Spector, Willoughby, 1960).

Нами не выявлено параллелизма между тормозящим действием на МАО гидразидов (тубазид, ипразид), моно-, ди- и тригидразинопиримидинов, а также негидразиновых ИМАО (трансамин, паргилин) и их противовоспалительной активностью, хотя обнаружено, что замещение атомов водорода в гидрозине различными аро-

матическими и алифатическими остатками приводит к появлению или усилению противовоспалительной активности.

Отсутствие параллелизма между способностью НПВС ингибировать активность МАО и противовоспалительной эффективностью вполне объяснимо, так как блокада МАО сопровождается накоплением в организме как провоспалительных (серотонин), так и противовоспалительных (катехоламины) факторов. Правда, не все признают, что катехоламины обладают противовоспалительными свойствами. Однако тот факт, что дибенамин (альфа-адреноблокатор) снимал противовоспалительное действие одного из ИМАО — ипразида — на воспалительную реакцию, вызванную ожогом (Spector, Willoughby, 1960), свидетельствует о важной роли катехоламинов в регуляции воспалительной реакции.

Следует обратить внимание на своеобразное взаимоотношение между серотонином и катехоламинами. По данным Wander Wendl, Johnson (1970), серотонин тормозит ауто- и энзиматическое окисление адреналина. Причем, если концентрация серотонина меньше концентрации адреналина, то в этом случае стимулируется образование адренохрома, если же серотонина больше, то окисление адреналина задерживается. Следовательно, не только суммарное содержание серотонина и катехоламинов играет определенную роль в динамике воспаления, но и их соотношение.

Несмотря на то, что вопрос о роли гистамина в воспалительной реакции ни у кого не вызывает сомнения, в отношении действия НПВС на провоспалительную активность гистамина в литературе нет единого мнения. Так, Winter (1966), Shayer, Reilly (1968), Whitehouse (1968), подчеркивали, что салицилаты, ибуфенак, бутадион и мефенаминовая кислота угнетают гистидиндекарбоксилазу — фермент, содержащийся в основном в тучных клетках и катализирующий декарбоксилирование гистидина, в результате чего образуется гистамин. При этом отмечается определенный параллелизм между противовоспалительной активностью упомянутых веществ и способностью их угнетать активность гистидиндекарбоксилазы. Механизм ингибирования состоит в конкуренции НПВС с коэнзимом гистидиндекарбоксилазы — пиридоксаль-5-фосфатом за Σ-аминогруппы, являющиеся рецепторами апофермента этого энзима (Whitenouse, 1968). По данным Nakanishi с сотр. (1970), мефенаминовая кислота и бутадион тормозят связывание пиридоксаль-5-фосфата альбумином бычьей сыворотки в зависимости от концентрации соответственно на 50—70%, что свидетельствует о прямом взаимодействии пиридоксаль-5-фосфата и упомянутых НПВС с определенными структурами белковой молекулы. Однако ряд других исследователей не подтвердили вышеупомяну-

тых фактов. Противоречивые данные также в отношении действия НПВС на освобождение гистамина из тканевых депо. В связи с этим возникла необходимость в постановке группы опытов по изучению влияния салицилата натрия, мефенамината натрия и бутадиона на провоспалительное действие гистамина. Исследовано влияние препаратов на депрессорное действие гистамина, на отек лапки крыс, вызванный субплантарным введением 0,1 *мл* 0,5% раствора гистамина и на содержание эндогенного гистамина в воспаленных тканях лапки крыс (ожоговое воспаление 55°С).

В этой серии опытов нами не выявлено существенного влияния вышеупомянутых НПВС на депрессорную реакцию экзогенного гистамина, на отек лапки крыс, вызванный ожогом.

К провоспалительным агентам относится яичный белок, который, как известно, вызывает воспаление благодаря высвобождению гистамина из тканевых депо. Изучение влияния НПВС на овальбуминовый отек показало, что салицилат и мефенаминат натрия достоверно угнетают развитие воспаления лапки крыс при субплантарном введении овальбумина, а бутадион не оказывает влияния на этот вид воспаления.

Эти данные свидетельствуют о том, что не существует прямого антагонизма между экзогенным гистамином и НПВС. Данные вещества, по-видимому, могут влиять на процессы образования, депонирования, освобождения и превращения гистамина.

Кроме серотонина и гистамина в механизме воспалительной реакции принимает участие группа так называемых кининов, которые возникают при взаимодействии протеаз, как находящихся в кровеносном русле, так и освобождающихся при разрушении лизосом с неактивными формами кининов (рис. 4).

Мы исследовали влияние НПВС на развитие отека лапки крыс и повышение проницаемости сосудов кожи при субплантарном введении и внутрикожной инъекции калликреина (4 ед. в 0,1 *мл*). При этом обнаружено, что мефенаминат натрия достоверно понижал проницаемость кожных сосудов и подавлял развитие отека лапки крыс при введении калликреина, бутадион проявлял тенденцию к уменьшению проницаемости кожных сосудов и ингибировал развитие отека лапки крыс, салицилат натрия оказался неэффективным в отношении проницаемости сосудов кожи, однако проявлял тенденцию к уменьшению отека лапки крыс.

Представленные выше данные, а также ранее опубликованные материалы Bertelli (1968), Ф. П. Тринуса с соавт. (1969) свидетельствуют о том, что отчетливое противовоспалительное действие мефенамината натрия при введении калликреина обусловлено его антипротеазными свойствами.

Как уже упоминалось, действие медиаторов воспаления (гистамина, серотонина и кининов) направлено преимущественно на изменение гемодинамики и проницаемость сосудистой стенки. В связи с этим нами изучено влияние НПВС на гистогематическую проницаемость. Опыты поставлены на крысах и мышах. Исследовано воздействие НПВС на проницаемость как кожных, так и легочных сосудов (нанесение ксилола на депиллированный участок кожи и внутрибрюшинное введение 400 *мг/кг* хлористого аммония, вследствие чего развивается токсический отек легких). Эти опыты

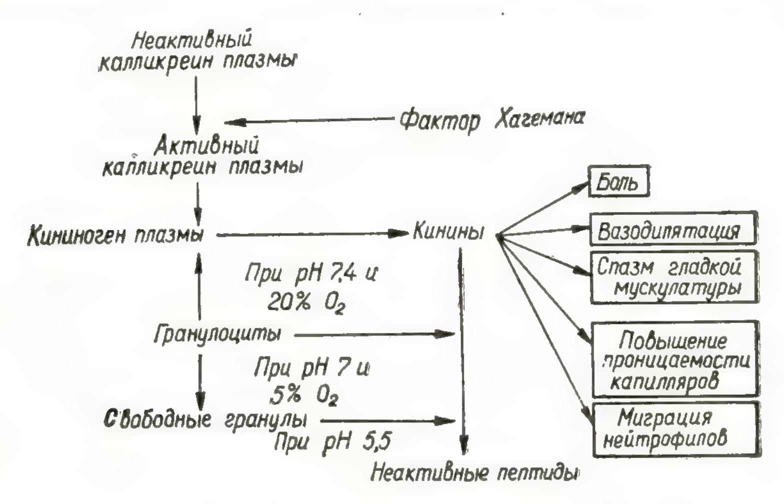


Рис. 4. Образование и инактивация кининов в организме, а также наиболее важные элементы воспалительной реакции, вызываемые кининами.

показали, что мефенаминат натрия и бутадион оказывают значительное влияние на проницаемость и легочных и кожных сосудов. Салицилат натрия в одном и другом случае практически не оказывал эффекта.

Для анализа механизмов действия НПВС на клеточную и межклеточную проницаемость поставлено две группы опытов с изучением стабилизирующего воздействия упомянутых веществ на мембраны эритроцитов как модель мембран клеток и в какой-то степени — мембран лизосом и других внутриклеточных включений и влияния этих же соединений на деполимеризующее действие лизосомального фермента гиалуронидазы на межклеточную субстанцию.

Установлено, что мефенаминат натрия и бутадион проявляют лишь тенденцию к понижению проницаемости кожных сосудов при внутрикожном введении раствора гиалуронидазы; салицилат натрия и в этом случае оказался неэффективным; при субплантарном введении фермента все изучаемые соединения достоверно угнетали развитие отека лапки крыс на 3—4 часа после введения флогогенного вещества.

Учитывая, что Platt (1969) не обнаружил влияния салицилатов и бутадиона на активность чистой гиалуронидазы, можно считать, что изучаемые НПВС способны тормозить процессы, связанные, по-видимому, с деполимеризацией межклеточного вещества. Это может быть обусловлено тем, что данные соединения каким-то образом в организме предохраняют субстрат от воздействия фермента или же тормозят реакцию фермент — субстрат на более поздних ее этапах (in vivo). Об этом говорит и то, что НПВС тормозят развитие отека в более поздние периоды.

При исследовании влияния НПВС на гемолиз эритроцитов в гипотоническом растворе хлорида натрия показано, что наиболее выраженное стабилизирующее действие на мембрану эритроцитов оказывал мефенаминат натрия; бутадион также значительно стабилизировал мембрану эритроцитов, однако этот эффект проявлялся в более высоких концентрациях, чем у мефенамината натрия. Салицилат натрия в отличие от мефенамината натрия и бутадиона почти не предупреждал гемолиза эритроцитов, то есть в испытанных концентрациях он практически не оказывал стабилизирующего действия на клеточную мембрану.

Мы изучили также влияние НПВС на стойкость эритроцитарных мембран при воздействии на эритроциты различных факторов: нагревание (37°, 48°, 50° С), изменение рН, механическое воздействие и специфическое разрушение липидного компонента с помо-

Влияние нестероидных противовоспалительных средств на гемолиз эритроцитов (%) кроликов, вызванный разными лабилизаторами

Лабилизатор	Мефенаминат натрия	Салицилат натрия	Бутадион
Нагревание (50° С) рН 7,4	71,7±2,3	90,4±5,1	60±3,8
Нагревание (48° С) рН 6,2	55,1±3,4	102,1±3,5	70±8,4
Низкая рН (5,5) Нагревание (37° С)	79,3±4,1	95,5±5,0	66±9,2
Механическое воздействие (встряхивание 3 мин.)	128,0±3,5	91,0±4,7	220±12
Сапонин, 37° С	99,0±0,6	101,6±0,8	110±4,1

Примечание: контроль — 100%.

щью сапонинов (таблица). Такие опыты позволяют выявить преимущественное влияние НПВС на составные части мембраны.

Салицилат натрия во всех перечисленных случаях не проявлял стабилизирующей активности, мефенаминат натрия тормозил гемолиз эритроцитов при нагревании и изменении pH, максимальный стабилизирующий эффект определялся при температуре 48° и pH 6,2. Аналогичным свойством обладал и бутадион. Интересно отметить, что изученные нами НПВС усиливали гемолиз, вызываемый сапонинами. Представленные данные еще раз подтверждают, что стабилизирующее действие НПВС на клеточные мембраны и, по всей вероятности, мембраны внутриклеточных образований обусловлено главным образом влиянием лекарственных веществ на белковые компоненты клеточных и внутриклеточных мембран.

Полученные нами результаты совпадают с описанной в литературе способностью НПВС блокировать тепловую денатурацию белков сыворотки разных животных (Mazushima, 1964). Нами повторены опыты по выявлению стабилизирующего действия НПВС на альбумин сыворотки крови человека. Установлено, что мефенаминат натрия и бутадион обладают выраженным стабилизирующим воздействием на альбумин сыворотки крови человека; салицилат натрия оказался неэффективным.

Таким образом, исследования по выяснению влияния НПВС на так называемые медиаторные процессы показали, что бутадион проявляет наиболее выраженные антисеротониновые свойства, мефенаминат натрия оказывал наиболее выраженное антипротеазное действие. Мефенаминат натрия и бутадион уменьшают сосудисто-тканевую проницаемость как за счет стабилизации клеточных мембран, так и путем торможения реакции гиалуронидазы с соответствующим субстратом. Салицилаты, по нашим данным, занимали промежуточное положение или в ряде случаев были неактивны.

Представленные данные раскрывают отдельные стороны механизма действия нестероидных противовоспалительных средств и могут послужить теоретической предпосылкой для рациональной фармакотерапии воспалительных заболеваний, а также направленного синтеза новых противовоспалительных средств.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ЛАТИНСКИХ ПЛАНОВ В ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОМ И ТОКСИКОЛОГИЧЕСКОМ ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Ю. И. Лисункин. Киев

Получение наиболее полной информации из результатов эксперимента без чрезмерной затраты времени и средств в значительной степени зависит от правильного выбора его плана.

Нередко при изучении неизвестной группы веществ, поиске эффективной комбинации препаратов, выяснении влияния различных факторов на конечный эффект лекарств или ядов возникает необходимость одномоментного изучения влияния нескольких факторов на процесс.

Например, изучая детоксикацию яда в организме необходимо получать сведения об одновременном влиянии на этот процесс следующих факторов: радиации (R), четырех препаратов (A, B, C, D), примененных в различные сроки (t) до или после воздействия яда. При различном варьировании указанных факторов на четырех уровнях целесообразно использовать следующий план эксперимента (план 1). Он требует постановки 16 опытов и составлен по типу так называемого латинского квадрата, который в общей форме представляет таблицу из «n» элементов (числа или буквы). В каждой ее строчке и каждом столбце каждый элемент встречается только один раз. К планам этого типа относятся латинские и греко-латинские квадраты, кубы, прямоугольники, параллелепипеды, а также построенные на их базе более сложные планы (Е. В. Маркова, 1971).

Несмотря на то, что в комбинаторной математике построение латинских квадратов давно известно и в настоящее время имеется достаточное количество исследований по этому вопросу (Euler, 1849; Tarry, 1900; Norton, 1939; Cade, 1948; Finny, 1970; Е. В. Маркова, 1971), построение «стандартных» квадратов, в которых порядок следования элементов в первом столбце и первой строке алфавитный (план 1), и нестандартных составляет определенную математическую задачу.

При желании план 1 можно усложнить. Допустим, кроме указанных факторов исследователя интересует влияние на детоксикацию яда еще какого-либо фактора (путь введения, лекарственная форма, скорость введения и пр.). Обозначив этот фактор на четырех уровнях символами α, β, γ, σ, для поиска лучшего вещества и лучшего пути введения можно предложить использовать следующий план эксперимента (план 2). Он также требует постановки

План 1

	t_1	t_2	t_3	t_4
R_1	A	B	C	D
R_2	B	A	D	C
R_3	C	D	A	B
R_4	D	C	B	A

План 2

	t_1	t_2	t_3	t_4
R_1	Aα	Bβ	Cγ	Dδ
R_2	Bγ	Aδ	Dα	Cβ
R_3	Cδ	Dγ	Aβ	Bα
R_4	Dβ	Cα	Bδ	Aγ

16 опытов и составлен так, что квадрат 4×4 из латинских букв наложен на квадрат 4×4 из греческих букв, обозначающих дополнительный фактор. В этом плане каждая латинская буква встречается по одному разу с греческой буквой. Такой квадрат называется греко-латинским, а квадраты, наложение которых возможно по этому принципу, называются ортогональными (при наложении таких квадратов каждая пара одинаковых чисел или букв встречается только один раз). Результаты опытов, проведенных по этим двум планам, проверяются на значимость методом дисперсионного анализа (К. А. Браунли, 1949; Д. Финни, 1957, и др.).

Выполнение эксперимента по таким планам дает возможность сразу же исключить малоперспективные вещества или способы их применения, а в случае ограничения возможностей дальнейших исследований (дорогостоящие вещества, ограниченное их количество и пр.) выявить наилучший препарат, наилучшее сочетание или наилучший способ применения, которые необходимо подвергнуть дальнейшему исследованию.

Еще большее усложнение плана 2 путем добавления пятого фактора на четырех уровнях (обозначим это 1, 2, 3, 4) приводит к схеме планирования по латинскому квадрату 4×4 третьего порядка; при этом число опытов не изменяется, однако насыщенность изучаемыми факторами возрастает. Так, латинский квадрат $n \times n$ из n^3 и греко-латинский квадрат из n^4 совокупностей реализуют n^2 совокупностей. Планирование экспериментов по латинским планам чрезвычайно удобно для первых приближенных исследований. Особенно проявляется ценность этого метода при первичной фармакологической или токсикологической оценке вновь синтезированных веществ, при поиске рациональных сочетаний

План 3

	t_1	t_2	t_3	t_4
R	A1α	B2β	C3γ	D4δ
R	B4γ	A3δ	D2α	C1β
R	C2δ	D1γ	A4β	B3α
R	D3β	C4	B1δ	A2γ

План 4

Aα	Bβ	Cγ	Dδ	Eε
Bδ	Cι	Dα	Eβ	Aγ
Cβ	Dι	Eδ	Aε	Bα
Dε	Eα	Aβ	Bι	Cδ
Eγ	Aδ	Bε	Cϰ	Dβ

средств комбинированной терапии и пр., то есть в таких исследованиях, когда необходимо быстро выделить основные эффекты или установить оптимальные сочетания факторов с тем, чтобы определить, с чего начать дальнейшее более подробное изучение. Размер квадрата может быть различен: пользуются латинскими и греко-

План 5

11	22	33	44	55	66	77	88
28	31	46	13	64	75	82	57
37	48	15	26	73	84	51	62
42	17	24	35	86	53	68	71
54	63	72	81	18	27	36	45
65	74	87	52	21	38	43	16
76	85	58	67	32	41	14	23
83	56	61	78	47	12	25	34

латинскими квадратами (план 4), 7×7, 8×8 (план 5), а также квадратами более высокого порядка. В таблицах Фишера и Йэтса (Fisher, Jates, 1957) приводится набор различных квадратов от 3×3 до 12×12. Для построения ортогональных квадратов необходимо применение элементов комбинаторного анализа. Лучшим считается метод Манна (Mann, 1943). В отдельных случаях для получения достаточного числа степеней свободы для ошибки необходимо в одном эксперименте применить несколько квадратов, которые в зависимости от условий опыта могут размещаться бок о бок или один над другим. В этом случае квадраты должны различаться, что достигается простой перестановкой строк или столбцов. Возможность выбора различающихся квадратов практически неограничена, так как общее число квадратов с увеличением размера резко возрастает (для квадрата 2×2 существует 2 квадрата, для 3×3—12, для 4×4—576, для 5×5—161 280, для 6×6—812 851 200).

Считается, что основной задачей математической статистики является принятие решений в условиях неопределенности. Однако тот факт, что она заставила исследователя создавать случайную ситуацию в эксперименте, относится к ее главным заслугам.

В последнее время рандомизация (random — случай, англ.) условий опыта стала основной предпосылкой в планировании эксперимента (Chix, 1967), поэтому латинские планы могут быть применены и для решения этих задач, поскольку их применение позволяет исключить и фактор неоднородности. Так, при изучении активности местных анестетиков нами для исключения факторов неоднородности (место инъекции, порядок инъекции) в исследовании действия различных концентраций был выбран греко-латинский план 8×8 (план 5). Для нашего случая в этом плане первая цифра каждого числа обозначает ту или иную исследуемую концентрацию, вторая — различные пункты инъекции, столбцы — порядок введения, а строки — индивидуальных животных (морские свинки). Проведение опыта по этому плану и последующий дисперсионный анализ результатов позволили с высокой достоверностью оценить активность препаратов, введенных в различные восемь пунктов кожной поверхности, сравнить чувствительность животных, чувствительность исследуемых участков кожи и установить зависимость между дозой и эффектом.

В ряде случаев, диктуемых условиями проведения эксперимента, пользуются так называемыми неполными блок-планами (Finni, 1970) и квадратами Юдена (Youden, 1937, 1940). Эти планы характеризуются наличием разного количества элементов в строках и столбцах таблицы. Например, необходимо несколько раз повто-

рить цикл экспериментов, состоящий из 4 различных опытов, а в течение рабочего дня можно выполнить только три. Тогда целесообразно использовать план 6, где буквы обозначают варианты испытаний, цифры — номера последовательных серий, а знак «+» (—) — выполнение испытания.

План 6

	A	B	C	D
1	+	—	+	+
2	—	+	+	+
3	+	+	+	—
4	+	+	—	+

Фармакологический эксперимент является чрезвычайно дорогостоящим не только из-за требуемого времени и материалов, но и из-за квалифицированного труда экспериментатора. Поэтому составление экономических планов проведения фармакологического поиска является крайне необходимым. Использование латинских планов в фармакологическом исследовании дает возможность оптимизировать поиск и значительно сократить время изучения новых лекарственных веществ.

ВЛИЯНИЕ НЕСТЕРОИДНЫХ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ СРЕДСТВ НА РАЗВИТИЕ АСЕПТИЧЕСКОГО ВОСПАЛЕНИЯ У КРЫС

А. А. Писарев, Н. А. Мохорт. Киев

Целью нашей работы было изучить влияние широко применяемых нестероидных противовоспалительных средств (мефенаминовая кислота, салицилат натрия и бутадион) в сопоставимые сроки наблюдения на развитие экссудативных и пролиферативных процессов в очаге асептического воспаления.

Опыты проведены на 60 крысах. В качестве модели асептического воспалительного процесса использовали гранулему Селье в модификации Розена (1961). Часть животных составляли контрольную группу. Другой группе начиная с первого дня воспроизведения гранулемы вводили ежедневно в течение 14 дней через желудочный зонд мефенаминовую кислоту в дозе 52 *мг/кг*, бутадион — 72 *мг/кг* и салицилат натрия — 160 *мг/кг* (дозы препарата соответствуют $^{1}/_{10}$ $ЛД_{50}$ для крыс при пероральном введении). Суточную дозу препаратов вводили в два приема. Животных забивали на 3, 7 и 14-е сутки от начала опыта.

Для патоморфологического исследования иссекали воспаленный очаг вместе с окружающей его тканью. Материал фиксировали в формоле, изготовляли

парафиновые срезы, применяли гистологические окраски (гематоксилин-эозин и пикрофуксин), а также гистохимические методики для выявления полисахаридов (ШИК-реакция и метод Хейла).

В контрольной группе животных, забитых за 3-е сутки, в полости мешка наблюдался разлитой гнойный воспалительный процесс. Гнойный экссудат в значительном количестве выявлялся и между мышечными волокнами, которые, как правило, теряли характерное строение, а отдельные из них некротизировались. В очаге поражения многие коллагеновые пучки распадались на отдельные фибриллы, которые весьма слабо окрашивались по ван Гизону. При ШИК-реакции в таких волокнах отмечалось снижение интенсивности окраски вплоть до полного ее исчезновения. Хейл-позитивные вещества вовсе не выявлялись. По периферии очага воспаления местами наблюдалась значительная отечность ткани, сопровождавшаяся дезорганизацией коллагеновых волокон.

Наряду с выраженными экссудативными и альтеративными явлениями в очаге воспаления на 3-и сутки выявлялся активный регенерационный процесс, особенно заметный в местах с менее выраженной отечностью тканей и вокруг сосудов. В таких участках в значительном количестве видны юные клетки грануляционной ткани, гистиоциты, тучные и плазматические клетки. Среди этих форменных элементов различимы немногочисленные фибробласты и волокна соединительной ткани.

У крыс, леченных салицилатом натрия и забитых в те же сроки наблюдения, в полости мешка и окружающей его ткани изменения носят тот же характер и выражены в такой же мере, как и у животных контрольной группы.

При введении мефенаминовой кислоты у животных, забитых на 3-и сутки от начала опыта, как в полости мешка, так и вокруг него отмечалась значительная отечность ткани. В отечной жидкости в умеренном количестве видны лейкоциты. В участках, соседних с очагом воспаления, преобладают юные клетки грануляционной ткани, гистиоциты, тучные и плазматические клетки. Однако местами нередко наблюдается умеренное скопление фибробластов и новообразованных волокон соединительной ткани, которые интенсивно окрашиваются по ван Гизону в красный цвет, периферическая часть их при ШИК-реакции — в нежно-розовый, а при обработке по Хейлу — в бледно-синий цвет.

При лечении бутадионом у крыс, забитых на 3-и сутки от начала опыта, наблюдается небольшая отечность ткани в полости мешка и вокруг него. В отечной жидкости количество лейкоцитов невелико. Среди некоторых коллагеновых пучков выявлялся распад волокон на отдельные фибриллы. Регенерационный процесс

в очаге воспаления выражен слабо. По периферии очага поражения видны в небольшом количестве юные клетки грануляционной ткани, гистиоциты, а также немногочисленные фибробласты и новообразованные волокна соединительной ткани.

На 7-е сутки опыта как в группе контрольных, так и леченных салицилатом натрия животных наблюдался еще значительно выраженный экссудативный процесс. Одновременно с этим местами отмечалось увеличение фибробластов и соединительнотканных волокон, содержание других форменных элементов в таких участках уменьшалось.

В группе животных, получавших мефенаминовую кислоту, на 7-е сутки как в полости мешка, так и вокруг него экссудация и лейкоцитарная реакция выражены слабее, чем в контроле. По периферии очага воспаления на многих участках заметны фибробласты и новообразованные волокна соединительной ткани, имеющие характерную окраску.

У крыс, леченных бутадионом и забитых на 7-е сутки, в полости мешка отмечалась слабо выраженная экссудация. В отечной жидкости содержались единичные лейкоциты. В участках, соседних с очагом поражения, преобладают клетки круглой формы и большого размера типа гистиоцитов. Среди них заметны немногочисленные фибробласты и новообразованные волокна соединительной ткани.

К концу срока наблюдения (14-е сутки) как у контрольных, так и леченных салицилатом натрия животных еще отмечаются остаточные явления воспалительного процесса. Так, местами наблюдается отечность ткани и видны отдельные лейкоциты. Однако на большом протяжении полость мешка выполнена грануляционной тканью различной степени зрелости. В ней наряду с эпителиоидными клетками, образующими петли синцития, в значительном количестве видны зрелые фибробласты и волокна соединительной ткани.

У животных, леченных мефенаминовой кислотой, полость мешка также заполнена грануляционной тканью. В ней в значительном количестве различимы волокнистые структуры и участки фибробластической активности.

При лечении бутадионом отмечается задержка созревания грануляционной ткани. Среди ее форменных элементов преобладают большие клетки округлой формы типа гистиоцитов. Лишь по периферии такой грануляционной ткани видны в виде широкой полосы рыхло расположенные фибробласты и тонкие волокна соединительной ткани с характерной окраской. Следует отметить, что интенсивность гистохимических реакций в волокнах выражена не-

сколько слабее, чем при лечении другими препаратами и в контроле.

Таким образом, анализируя полученные результаты по изучению влияния нестероидных противовоспалительных средств на развитие асептического воспаления у крыс, можно прийти к заключению, что бутадион в значительной мере угнетает развитие как экссудативных, так и пролиферативных процессов в очаге воспаления. Мефенаминовая кислота более выраженно подавляет развитие экссудативных процессов и оказывает менее значительное влияние на пролиферативные явления в очаге воспаления. Салицилат натрия не оказывал существенного влияния на развитие и течение асептического воспаления у крыс.

К ВОПРОСУ О БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ НЕКОТОРЫХ ПРОИЗВОДНЫХ АНТРАНИЛОВОЙ КИСЛОТЫ

К. А. Черноштан. Киев

Исследованиями Ф. П. Тринуса, К. Н. Веремеенко (1969) и др. установлено, что мефенаминовая кислота, относящаяся к производным антраниловой кислоты, обладает выраженным специфическим антипротеазным действием.

С целью выявления среди производных антраниловой кислоты новых биологически активных средств нами изучено противовоспалительное, анальгезирующее и гипотермическое действие трех препаратов этого класса соединений (№ 1, 2, 3), синтезированных в Институте органической химии АН УССР и содержащих SO_2-группы.

Предварительное изучение токсичности синтезированных производных антраниловой кислоты, проведенное в опытах на белых мышах, показало, что $ЛД_{50}$ для препарата № 1 при внутрибрюшинном введении составляет 300 *мг/кг* веса, для препарата № 2—180 и для препарата № 3—200 *мг/кг* веса.

В последующих экспериментальных исследованиях все изучаемые препараты вводились внутрибрюшинно в дозе 10% $ЛД_{50}$.

Противовоспалительное действие препаратов, вводившихся за 30 мин. до введения флогогенных агентов, изучено в опытах на крысах при трех видах отеков: трипсиновом, серотониновом и формалиновом. Флогогенные агенты инъецировались субплантарно в заднюю лапку по 0,1 *мл* соответственно 0,25%, 0,5% и 2% растворов.

Замер объема лапок у контрольных и подопытных крыс осуществляли плетизмометрически до инъекций воспалительных агентов и через каждый час на протяжении четырех часов после введения изучаемых препаратов.

Степень уменьшения отека выражалась в процентах по отношению к контролю и вычислялась по формуле: $\frac{\Delta V_к - \Delta V_о}{\Delta V_к} 100$, где: $\Delta V_к$ — объем лапки в контроле минус исходный объем этой же лапки до развития отека (в объемных единицах); $\Delta V_о$ — объем отечной лапки в опытах минус исходный объем этой же лапки до развития отека.

Исследования анальгетического действия препаратов проведены с использованием термического механического и электрического методов воздействия.

При термическом методе (Angibeand и соавт., 1956) мышей, посаженных в стеклянный тонкостенный сосуд диаметром 9 и высотой 19,5 *см*, помещали в термостат с температурой воды в нем 52° С, которая поддерживалась на протяжении двух часов.

Анальгетический эффект препаратов выражался в секундах латентного периода, проходившего с момента помещения мышей на дно сосуда до начала облизывания ими задних лапок, обусловленного воздействием термического фактора.

При механическом методе воздействия (А. К. Сангайло и соавт., 1958) на хвост крысы, помещенный на резиновую грушу, оказывалось давление металлической пластинкой. О появлении боли свидетельствовал писк животного, момент возникновения которого фиксировали одновременно с регистрацией величины давления на сфигмоманометре Рива-Роччи в *мм* рт. ст.

Электрическое раздражение наносилось импульсным стимулятором ИСЭ-01 с частотой 5 *мсек.* на очищенный от ороговевшего эпителия хвост крысы (электроды накладывались отступя 2—2,5 *см* от конца хвоста).

Об анальгетическом эффекте изучаемых препаратов судили по разности силы тока в вольтах между порогом чувствительности до введения препаратов и через 30, 60 и 120 мин. после внутрибрюшинного введения их в виде 1% растворов.

Гипотермическое действие препаратов изучалось на белых крысах, у которых путем внутримышечного введения прокипяченного и обезжиренного молока из расчета 1 *мл/100 г* веса вызывалась лихорадка. Пик последней регистрировался через три часа, на высоте его подопытным животным внутрибрюшинно вводились изучаемые препараты а контрольным — физиологический раствор. Измерение температуры проводилось каждый час на протяжении пяти часов и через сутки после введения.

О гипотермической эффективности препаратов судили по времени нормализации температуры.

Полученные данные обработаны статистически по методу Беленького (1959).

Данные о противовоспалительной эффективности изучаемых препаратов антраниловой кислоты представлены на рис. 1.

Наиболее сильного развития отеки у контрольных животных (принятые за 100%) достигали на третьем — четвертом часе после введения флогогенных агентов.

Все три препарата — производные антраниловой кислоты — задерживали развитие отеков, что особенно четко регистрировалось на третьем часе и было наиболее выражено при трипсиновом, серотониновом и в меньшей степени — при формалиновом отеках.

Результаты изучения анальгетического действия препаратов представлены в таблице.

Они свидетельствуют, что все три исследованных препарата обладают анальгетическим действием, которое начинает проявляться уже через 30 мин. после их введения и достигает наиболее выраженного эффекта на 120-й мин.

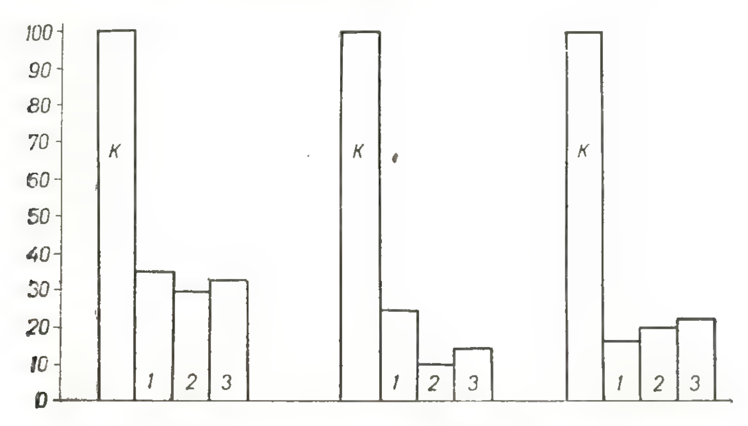


Рис. 1. Противовоспалительное действие препаратов:
К — контроль; *1, 2, 3* — номера препаратов.

Данные о гипотермическом действии препаратов представлены на рис. 2.

У контрольной группы животных нормализация температуры отмечалась через восемь часов после введения молока, а у крыс,

Анальгетическое действие препаратов

Факторы раздражения	Условные обозначения препаратов	Анальгезия по отношению к норме (в %) через различные сроки после введения препаратов					
		30 мин.		60 мин.		120 мин.	
		%	p	%	p	%	p
Термический	1	40	<0,01	66,6	<0,01	66,6	<0,01
	2	12,3	>0,25	35,6	>0,1	48,5	<0,01
	3	50	>0,05	70,5	<0,02	98,4	<0,02
Механический	1	18	>0,05	20,4	>0,05	41	<0,01
	2	13,7	>0,1	17,2	>0,05	28,2	<0,02
	3	26,2	=0,05	39	<0,002	39	<0,001
Электрический	1	41,8	=0,05	154	<0,001	150	<0,001
	2	31,5	>0,05	91,7	<0,02	91,7	<0,001
	3	66,6	>0,1	95,2	<0,001	138	<0,001

получавших препараты, она наступала уже на пятом часу, то есть на три часа раньше, чем в контроле.

Сопоставление и анализ полученных данных свидетельствуют о выраженной биологической активности изученных препаратов, которая проявляется четким противовоспалительным, анальгетическим и гипотермическим эффектами, особенно у препаратов № 1 и № 3.

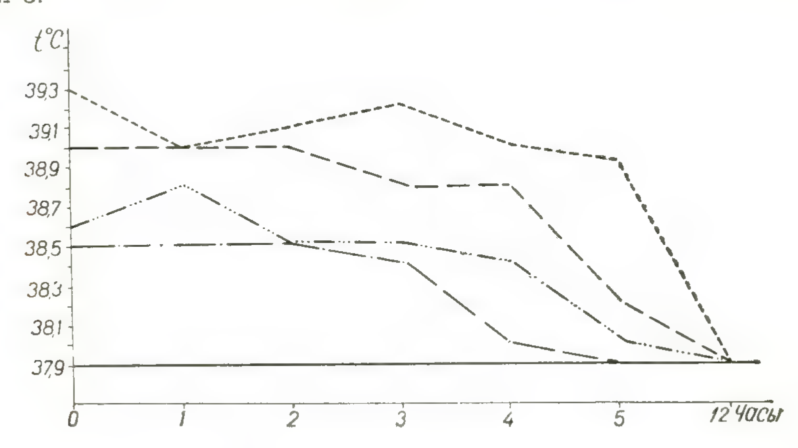


Рис. 2. Гипотермическое действие препаратов:

— — температура в норме; — — — колебания температуры у контрольных животных; —.—.—.—. — колебания температуры у животных, получавших препарат № 1; —...—... — препарат № 2; — — — — препарат № 3.

Заметное угнетение экссудативной фазы воспаления, наиболее сильно проявляющееся при трипсиновом и серотониновом отеках и менее — при формалиновом, позволяет предполагать, что изученные препараты, также как и мефенаминовая кислота (Ф. П. Тринус, К. Н. Веремеенко, 1969), обладают специфическим антипротеазным действием и могут оказаться практически перспективными.

Жаропонижающий эффект, обнаруженный у препаратов, свидетельствует о том, что в механизме их антипиритического действия определенную роль может играть способность этих препаратов влиять на окислительное фосфорилирование, присущее известным производным антраниловой кислоты, в частности мефенаминовой кислоте (Whitehouse, Haslen, 1962).

ВЛИЯНИЕ НЕСТЕРОИДНЫХ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ СРЕДСТВ НА КУЛЬТУРУ ТКАНИ АОРТЫ КРОЛИКА

Н. В. Новикова, Н. А. Мохорт, Т. В. Каменецкая. Киев

Целью нашей работы было изучение влияния широко применяемых в настоящее время для лечения ревматизма нестероидных противовоспалительных средств, производных орто-аминобензойной кислоты (мефенаминовой и флюфенаминовой кислот), орто-оксибензойной кислоты (салицилата натрия) и пиразолона (бутадиона и анальгина) на пролиферацию соединительнотканных элементов сосудистой стенки.

В исследованиях использовали молодых кроликов (5—7 мес.). После асептического обескровливания у животных резецировали восходящую и нисходящую части аорты и помещали в чашки Петри с раствором Хенкса. Затем удаляли наружную оболочку аорты и оставшуюся ткань разрезали на кусочки диаметром 1—2 *мм*, которые эксплантировали на внутреннюю стенку предварительно прогретых до 45° С бактериологических пробирок. Наряду с этим кусочки аорты эксплантировали на перфорированные целлофановые пластинки, которые помещали затем во флаконы Карреля.

Для культивирования клеток аорты использовали синтетическую среду 199 с добавлением 10% бычьей сыворотки и антибиотиков. Смену среды производили на 4—5-е сутки после эксплантации. Культура клеток, выросших на стекле пробирок, подвергалась прижизненному микроскопическому наблюдению и микрофотографированию под малым увеличением микроскопа.

Культура клеток аорты растет длительное время, в наших исследованиях — до 4 и больше недель.

На 3—4-е сутки после эксплантации наблюдался незначительный рост тонких отростчатых клеток вокруг кусочков аорты, на 6—7-е сутки зона роста клеток увеличивалась и представляла собой сплошной слой соединительнотканных клеток. В зоне роста преобладающими были фибробластоподобные клетки с длинными отростками. Наряду с ними встречались эндотелио- и макрофагоподобные клетки.

На 7-е сутки роста клеток в жидкую фазу подопытных культур вносили препараты в равнозначных концентрациях: $1 \cdot 10^{-7}$; $1,5 \cdot 10^{-7}$; $3 \cdot 10^{-7}$ и $6 \cdot 10^{-7}$ *М* в 1 *мл*. Результаты опыта представлены в таблице.

Как видно из таблицы, анальгин в концентрации $3 \cdot 10^{-7}$ *М*, мефенаминовая и флюфенаминовая кислоты в концентрации $6 \cdot 10^{-7}$*М* оказывали цитотоксическое действие на культуру ткани аорты кролика, в то время как салицилат натрия и бутадион не влияли на рост клеток.

Спустя 24 часа после добавления препаратов к питательной среде зона роста клеток вокруг кусочков аорты представляла собой, как и в контроле, сплошной слой фибробластоподобных клеток. Через 48 часов анальгин в концентрации $3 \cdot 10^{-7}$ *M* вызывал начальные изменения зоны роста в виде небольших разрывов клеточного пласта и появления отдельных округлившихся клеток. Через 72 часа после воздействия анальгина в указанной концентрации отмечались более выраженные изменения клеточного пласта. Увеличение концентрации анальгина до $6 \cdot 10^{-7}$ *M* приводило к значительному усилению цитотоксического эффекта — дегенерация клеточных элементов наблюдалась уже в 1-е сутки воздействия.

Влияние нестероидных противовоспалительных препаратов на культуру ткани аорты

Препарат	Концентрация препаратов, *M*			
	$1 \cdot 10^{-7}$	$1,5 \cdot 10^{-7}$	$3 \cdot 10^{-7}$	$6 \cdot 10^{-7}$
Мефенаминовая кислота	—	—	—	+
Флюфенаминовая кислота	—	—	—	+
Салицилат натрия	—	—	—	—
Бутадион	—	—	—	—
Анальгин	—	—	+	+

Примечание: + наличие клеточных изменений; — отсутствие клеточных изменений.

Мефенаминовая и флюфенаминовая кислоты оказывали повреждающее действие на клетки только в концентрации $6 \cdot 10^{-7}$ *M*, причем эффективность их проявлялась на 2—3-е сутки и выражалась дезинтеграцией клеточного пласта.

При воздействии салицилата натрия и бутадиона в аналогичных концентрациях наблюдалась хорошо выраженная зона роста вокруг эксплантированного кусочка аорты, клетки хорошо росли, образуя сплошной слой, который микроскопически ничем не отличается от контроля.

ВЛИЯНИЕ НАРКОЗА И ОПЕРАЦИИ НА АКТИВНОСТЬ ТРАНСАМИНАЗ

М. В. Даниленко, Ц. К. Боржиевский, Н. К. Терещенко. Львов, Киев

Учитывая, что активность трансаминаз является чувствительным показателем функционального состояния печени, мы поставили перед собой задачу изучить влияние различных видов эндотрахеального наркоза на активность глютамико-аспаргиновой (АСТ) и глютамико-аланиновой (АЛТ) трансаминаз.

Распределение больных по характеру оперативного вмешательства и видам наркоза

Характер оперативного вмешательства	Вид наркоза						Всего больных
	хлороформный	фторотановый	трихлорэтиленовый	циклопропановый	эфирный	закисно-эфирный	
Резекция желудка	25	18	20	22	21	27	133
Экстирпация желудка	2	—	2	—	1	1	6
Резекция кардии	—	1	—	—	1	1	3
Повторные операции на желудке	—	2	1	—	—	1	4
Пластика пищевода	—	5	—	—	—	1	6
Кардиопластика	—	1	1	5	—	—	7
Пластика диафрагмы	—	—	2	—	—	—	2
Прочие	2	2	—	—	1	2	7
Итого	29	29	26	27	24	33	168

Обследованы 168 больных, из них мужчин —117, женщин —51; средняя продолжительность операции составляла 145 мин., а средняя продолжительность наркозного периода —185 мин. В предоперационном периоде каких-либо клинических и лабораторных нарушений со стороны печени выявлено не было.

Распределение больных по характеру оперативного вмешательства и видам наркоза представлено в таблице.

Исходные показатели активности трансаминаз в сыворотке крови больных колебались в пределах 9,3—14,6 ед. для АСТ и 11,6—18,1 ед. для АЛТ. Премедикация у большинства больных вызывала незначительное снижение активности обеих трансаминаз. У всех больных к концу операции по сравнению с исходными данными отмечалось повышение активности АСТ (12,5—17,5 ед.), особенно при использовании циклопропанового и фторотанового наркозов.

Активность АЛТ также повышалась к концу операции по сравнению с исходными данными (15,5—23,0 ед.), особенно у больных, оперированных под эфирным и циклопропановым наркозами.

После дезинтубации у всех больных активность АСТ оставалась повышенной (14—16 ед.) по сравнению с исходными данными и предыдущим этапом исследования, особенно у тех больных, которые наркотизировались фторотаном и циклопропаном. Дезинтубация, как правило, также вызывала закономерное повышение активности АЛТ (18,0—22,6 ед.) по сравнению с исходными данными.

Сравнивая изменения АСТ и АЛТ в операционном периоде, можно отметить, что более выраженные и закономерные сдвиги отмечались со стороны АЛТ. Коэффициент АСТ/АЛТ, как правило, был меньше единицы. Через сутки после операции активность АСТ, за исключением больных, которым давался трихлорэтиленовый наркоз, оставалась по сравнению с исходными данными повышенной, причем больше у тех больных, которым проводился циклопропановый и фторотановый наркозы. Активность АЛТ по сравнению с исходными данными через сутки после операции у всех больных оставалась значительно повышенной (17,0—26,3 ед.), особенно у тех больных, которым давали эфирный, фторотановый и циклопропановый наркозы. На 3—4-е сутки послеоперационного периода активность АСТ по сравнению с исходными данными, за исключением больных, которым давался трихлорэтиленовый и закисно-эфирный наркозы, оставалась несколько повышенной (10,2—16,4 ед.). Достоверное повышение активности АСТ по сравнению с исходными данными отмечалось у больных, получавших хлороформный и циклопропановый наркозы. По сравнению с первыми сутками послеоперационного периода активность АСТ повышалась только у больных, оперированных под хлороформным наркозом, во всех остальных группах активность АСТ начинала снижаться. Активность АЛТ на 3—4-е сутки по сравнению с исходными данными была повышена у больных всех групп (12,2—22,1 ед.), особенно при использовании эфирного наркоза. По сравнению с первыми сутками почти у всех больных наблюдалось снижение активности АЛТ, особенно после фторотанового наркоза.

На 6—7-е сутки послеоперационного периода активность АСТ у большинства больных продолжала снижаться, но все же у больных, оперированных под фторотановым, хлороформным и циклопропановым наркозами, оставалась повышенной по сравнению с исходными данными.

На 10-е сутки послеоперационного периода активность АСТ, так же как и на 6—7-е сутки, у больных, которым давался хлороформный циклопропановый и фторотановый наркоз, оставалась несколько повышенной по сравнению с исходными данными. У больных же, оперированных под трихлорэтиленовым, закисно-эфирным и особенно под эфирным наркозом, активность фермента была понижена. Активность АЛТ на 10-е сутки после операции у большинства больных оставалась выше исходного уровня. Снижение активности АЛТ ниже исходного уровня произошло у больных, получавших эфирный и трихлорэтиленовый наркозы.

ВЛИЯНИЕ НЕСТЕРОИДНЫХ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ НА ОКИСЛИТЕЛЬНОЕ ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ВОСПАЛЕНИИ

Б. М. Клебанов. Киев

Несмотря на широкое применение нестероидных противовоспалительных веществ (НСПВ) в клинике, механизм их противовоспалительного действия до сих пор окончательно не выяснен.

В настоящей работе приведены данные, полученные при изучении влияния НСПВ на окислительное фосфорилирование у животных с различными формами экспериментальной патологии.

Исследования проведены на белых половозрелых крысах-самцах весом 160—210 *г* и кроликах весом 1,7—2,3 *кг*.

Асептическое воспаление вызывалось у кроликов путем подкожного введения в область бедра 1 *мл* флогогенной смеси (равные количества скипидарного и касторового масел с добавлением 1 капли горчичного масла). Животных забивали через 24 часа. Артрит воспроизводился у крыс путем инъекции 0,1 *мл* адъюванта. Животные брались в опыт на 14—16-е сутки.

Митохондрии печени выделялись методом дифференциального центрифугирования. Среда выделения —0,25 *М* раствор сахарозы с добавлением 0,001 *М* раствора ЭДТА.

Поглощение кислорода определялось манометрическим методом. В качестве субстрата дыхания использовался сукцинат. Об интенсивности процессов фосфорилирования судили по убыли минерального фосфора, который определяли по методу Фиске—Суббароу (1925). Степень сопряженности процессов окисления и фосфорилирования характеризовали коэффициентом Р/О— отношение количества поглощенного кислорода и эстерифицированного неорганического фосфора, выраженных в микроатомах (μ А), на 1 *мг* белка митохондрий. Количество белка определяли по методу Кьельдаля.

Активность АТФ-азы митохондрий определяли по методу Скулачева (1966), выражая ее в μА неорганического фосфора на 1 *мг* белка.

Исследуемые препараты добавляли в инкубационную среду в концентрациях 1×10^{-2}—1×10^{-5} *М* в объеме 0,1 *мл*.

Как следует из данных, приведенных в таблице, в условиях in vitro НСПВ разобщают окислительное фосфорилирование в печени не только у интактных животных, но и у животных с различными формами экспериментального воспаления. При этом наблюдается определенная корреляция между противовоспалительной и разобщающей активностью среди изученных соединений. Так, в порядке убывания последней исследованные НСПВ можно разместить следующим образом: у интактных животных флюфенаминовая кислота>бутадиона>индометацина>мефенаминовой кислоты>салицилата Na; у животных с асептическим воспалением

Влияние нестероидных противовоспалительных веществ на окислительное фосфорилирование у интактных животных и животных с экспериментальным воспалением

Препарат	Концентрация mM	Интактные животные			Животные с асептическим воспалением			Животные с адъювантным артритом		
		коэффициент P/O	угнетение фосфорилирования, %	p	коэффициент P/O	угнетение фосфорилирования, %	p	коэффициент P/O	угнетение фосфорилирования, %	p
Контроль	—	1,61±0,08	—	—	1,53±0,07	—	—	1,43±0,06	—	—
Салицилат Na	10	0	100,0	<0,001	0	100,0	<0,001	0,20±0,05	86,0	<0,001
	5	0,36±0,07	77,6	<0,001	0,34±0,05	77,8	<0,001	0,47±0,08	67,9	<0,001
	1	1,29±0,11	19,9	<0,05	0,97=0,06	36,6	<0,001	0,71±0,12	50,3	<0,001
	0,1	1,85±0,21	0	—	1,74±0,10	0	—	1,41±0,10	1,4	—
Мефенаминовая кислота	1	0,40±0,07	75,1	<0,001	0,32±0,07	79,1	<0,001	0	100	<0,001
	0,5	0,74±0,14	54,1	<0,001	0,62±0,05	59,5	<0,001	0,17±0,04	88,2	<0,001
	0,1	1,23±0,17	23,6	>0,1	0,95±0,06	37,9	<0,001	0,69±0,09	51,8	<0,001
	0,01	1,59±0,19	1,2	—	1,40±0,02	8,3	>0,1	1,57±0,18	0	—
Флюфенаминовая кислота	1	0	100,0	<0,001	0	100,0	<0,001	0	100	<0,001
	0,5	0,29±0,07	82,0	<0,001	0,31±0,03	79,7	<0,001	0,14±0,03	90,3	<0,001
	0,1	0,69±0,11	57,2	<0,001	0,79±0,09	48,4	<0,001	0,44±0,12	69,2	<0,001
	0,01	1,32±0,11	18,0	<0,05	1,34±0,12	12,5	<0,1	1,04±0,16	27,3	<0,05
Бутадион	1	0	100,0	<0,001	0,21±0,04	86,3	<0,001	0	100	<0,001
	0,5	0,64±0,10	60,1	<0,001	0,54±0,07	64,5	<0,001	0,30±0,10	79,1	<0,001
	0,1	1,08±0,19	32,9	<0,01	0,96±0,10	37,3	<0,001	0,86±0,12	39,9	<0,002
	0,01	1,83±0,20	0	—	1,71±0,16	0	—	1,52±0,21	0	—
Индометацин	1	0,34±0,11	78,9	<0,001	0,42±0,05	72,6	<0,001	0	100	<0,001
	0,5	0,75±0,20	53,4	<0,001	0,62±0,09	59,5	<0,001	0	100	<0,001
	0,1	1,16±0,12	28,0	<0,002	0,90±0,06	41,2	<0,001	0,15±0,05	89,5	<0,001
	0,01	1,29±0,19	19,9	<0,1	1,49±0,06	2,6	—	1,02±0,19	28,7	<0,05

флюфенаминовая кислота>индометацина>бутадиона>мефенаминовой кислоты > салицилата Na; у животных с адъювантным артритом индометацин>флюфенаминовой кислоты>мефенаминовой кислоты>бутадиона>салицилата Na. Во всех случаях наиболее эффективными разобщителями являлись индометацин и флюфенаминовая кислота, наименее активными — салицилаты, а хлороквин и неактивные аналоги и изомеры НСПВ — р-гидроксибензойная и антраниловая кислоты не обладали разобщающим действием.

При этом лишь салицилат Na в высоких концентрациях (5—10 *mM*) угнетал окислительную способность митохондрий печени, в то время как остальные изученные НСПВ изменяли коэффициент Р/О за счет влияния на фосфорилирующую активность.

Угнетение салицилатами окислительных процессов может явиться как результатом влияния на активность пиридиннуклеотидсвязанных дегидраз, так и воздействия на более поздние стадии переноса электронов (Kaplan, 1954; Bryant, 1963). В механизме разобщающего эффекта НСПВ определенную роль играет взаимодействие их с ионами металлов, SH-группами и ε-аминогруппами белков (Whitehouse, 1968). По нашим данным, для салицилатов и мефенаминовой кислоты действие это может быть связано с усилением гидролиза АТФ в результате активации препаратами митохондриальной АТФ-азы.

Можно предположить, что, уменьшая образование макроэргов, необходимых для осуществления различных звеньев патогенеза воспаления (вазодилятации, освобождения медиаторов, миграции лейкоцитов, пластических процессов и пр.), НСПВ будут блокировать эти процессы и предотвращать или ослаблять развитие воспалительных реакций.

ВЛИЯНИЕ КОМБИНАЦИИ МЕФЕНАМИНАТА И САЛИЦИЛАТА НАТРИЯ НА СОДЕРЖАНИЕ КАТЕХОЛАМИНОВ

Л. М. Киричек. Киев

Задачей нашей работы было изучить влияние комбинации мефенамината и салицилата натрия на содержание катехоламинов в мышце сердца, головном мозге и ткани надпочечников на фоне развития одного из видов воспалительного процесса — плеврита.

Опыты проведены на 55 крысах обоего пола весом 190—220 *г*, которые были разделены на 3 группы по 15—20 животных в каждой. 1-я группа (интактные крысы) служила контролем; у животных 2-й и 3-й групп вызывали плеврит путем введения в плевральную полость 0,2 *мл* скипидара. Крысам 2-й группы внутрибрюшинно вводили физиологический раствор, а животные 3-й группы за 30 мин. до введения скипидара и через 12 и 18 часов после этого получали комбинацию мефенамината и салицилата натрия в дозе 10% $ЛД_{50}$ (50 *мг/кг*). Весовое соотношение препаратов, дающее максимальный анальгетический и противовоспалительный эффекты, составляет соответственно 1 : 11 (Л. М. Киричек, 1970).

Содержание катехоламинов в тканях определяли через сутки после инъекции скипидара по методу Осинской (1957) в модификации Ф. П. Тринуса (1965) на спектрофлюориметре типа «ХИТАЧИ». В миокарде и головном мозге исследовали содержание норадреналина, в надпочечниках — содержание адреналина (пересчет в *мкг/г* сырой ткани). Возбуждение флюоресценции адреналина производилось при 412 *ммк*, норадреналина — при 399 *ммк;* интенсивность флюоресценции адреналина измерялась на волне 518 *ммк*, норадреналина — 504 *ммк*.

Содержание норадреналина в миокарде, головном мозге и адреналина в надпочечниках у интактных крыс и на фоне воспаления

Группа животных	Содержание катехоламинов, *мкг/г*		
	Миокард	Мозг	Надпочечники
Интактные крысы	1,279±0,083	0,403±0,03	722,0±26,2
Плеврит (контроль)	2,160±0,21 $p<0,001$	0,478±0,03 $p>0,1$	537,9±48,4 $p<0,001$
Плеврит (лечение)	1,65±0,17 $p<0,05$	0,455±0,033 $p>0,25$	607,0±54,9 $p<0,001$

Как видно из данных, представленных в таблице, при плеврите происходит значительное повышение содержания катехоламинов в миокарде (66,5%), наблюдается тенденция к их повышению в мозгу и выраженное снижение уровня адреналина в надпочечниках (25,6%).

Введение при воспалительном процессе комбинации мефенамината и салицилата натрия способствует некоторой нормализации количества норадреналина в сердечной мышце, вызывает тенденцию к его понижению в мозгу и достоверно повышает концентрацию адреналина в надпочечниках, что согласуется с точкой зрения А. Ф. Лещинского и соавт. (1963) о стабилизирующем влиянии некоторых нестероидных противовоспалительных соединений (салицилат натрия) на функцию коры надпочечников при воспалении.

ВЛИЯНИЕ НА ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ ПРОЦЕСС ИПРАЗИДА И ДГ-2 С ГЛЮКОЗОЙ

Т. К. Рябуха, А. А. Писарев. Киев

Задачей настоящей работы явилось сравнительное (в морфологическом аспекте) изучение влияния препаратов ипразида и ДГ-2 с глюкозой на развитие асептического воспаления.

Опыты проводились на крысах. Моделью для этих исследований служил очаг асептического воспаления, вызываемый подкожным введением в области спины 25 *мл* воздуха и 0,5 *мл* 50% масляного раствора скипидара (метод Селье в модификации В. В. Розена, 1961). Одна группа (5 крыс) служила контролем. Животным двух других групп (по 5 крыс в каждой) начиная с первого дня создания воспалительного очага и на протяжении 13 суток вводили ежедневно внутрибрюшинно ДГ-2 с глюкозой в дозе 1150 *мг/кг* и ипразид в дозе 76 *мг/кг.* Для патоморфологического исследования на 13-е сутки иссекался воспалительный очаг вместе с окружающей его тканью. Материал фиксировали в формоле. Изготовляли парафиновые срезы, которые окрашивали гематоксилин-эозином и по ван Гизону.

В очаге асептического воспаления животных контрольной группы на отдельных участках отмечалось нарушение целостности эпителиального покрова кожи и образование струпа. В полости мешка находилось значительное количество гнойного содержимого, окружающая его грануляционная ткань красновато-серого цвета. При микроскопическом исследовании в полости мешка выражен разлитой (без четких границ) гнойный воспалительный процесс. Гнойный экссудат в значительном количестве выявляется и в дерме, а также между мышечными волокнами. При прорыве сетчатого слоя кожи воспалительная реакция распространялась также на сосочковый слой и эпидермис. В таких местах наблюдалась некротизация последнего, пропитывание его отечной жидкостью и образование струпа. Одновременно с этим на отдельных участках образовывалась молодая грануляционная ткань, богатая сосудами. Среди форменных элементов ее преобладали круглые юные клетки, в меньшем количестве представлены эпителиоидные клетки, образующие «клеточный синцитий», в котором при окраске по ван Гизону видны отдельные волоконца бледно-красного цвета. Более зрелые форменные элементы соединительной ткани — фибробласты видны в небольшом количестве между отдельными тонкими волоконцами.

Таким образом на 13-е сутки в месте создания очага асептического воспаления в контрольной группе животных отмечался разлитой гнойный воспалительный процесс, который распространялся вверх вплоть до эпидермального слоя. Созревание грануля-

ционной ткани значительно задерживалось. У животных, которым вводился ипразид, забитых в те же сроки наблюдения, на вскрытии в полости мешка выявлялось небольшое количество гнойного содержимого. Образующаяся грануляционная ткань, преимущественно красного цвета, на отдельных участках имела сероватый оттенок (бедна сосудами). Нарушения целости эпидермиса не отмечалось. При микроскопическом исследовании в полости мешка обнаружено гнойно-некротическое содержимое. Изменений в дерме и покровном эпителии кожи не выявлено, заметна тенденция к ограничению воспалительного очага в виде разрастания вокруг него молодой грануляционной ткани, местами отечной. Однако регенерация не одинаково интенсивна на всем участке поражения. В формирующейся молодой грануляционной ткани еще в значительном количестве видны юные, круглой формы клетки и образования «клеточного синцития» из эпителиоидных клеток. Одновременно с этим на отдельных участках в умеренном количестве (но все же большем, чем в контроле) отмечалось появление волокнистых структур. В таких местах среди клеточных элементов регенерирующей соединительной ткани уже преобладали клетки типа фибробластов.

Таким образом, при введении ипразида отмечаются остаточные явления гнойного воспалительного процесса, а также задержка созревания грануляционной ткани в виде неравномерного развития ее на различных участках. Одновременно с этим наблюдается ограничение воспалительного очага.

У животных, которым вводился ДГ-2 с глюкозой, на вскрытии в полости мешка еще выявлено небольшое количество уже более прозрачной, чем в контроле, жидкости. Грануляционная ткань бледно-розового цвета. При микроскопическом исследовании на многих участках заметно уменьшение количества сосудов и клеток. В таких местах грануляционная ткань имела вид волокнистой пучковой соединительной ткани, среди волокон которой уже присутствуют в значительном количестве вытянутые веретенообразной формы клетки — фибробласты. При окраске по ван Гизону вышеуказанные волокна ярко-красного цвета. На отдельных участках наряду с остатками воспалительного экссудата, содержащего все же небольшое количество лейкоцитов, еще можно отметить наличие более молодой грануляционной ткани, богатой сосудами. Клеточный состав ее представлен в основном эпителиальными клетками, макрофагами, нагруженными зернами пигмента и в меньшей мере — фибробластами. Однако и здесь при окраске пикрофуксином уже видны единичные волокна бледно-красного цвета. Дерма местами несколько отечна.

Таким образом, при введении препарата ДГ-2 с глюкозой заметна активация регенерационного процесса в виде образования на многих участках волокнистой грануляционной ткани с элементами рубцевания по периферии. Однако наблюдаются еще и некоторые остаточные явления воспалительного процесса в виде отека дермы, а также незначительная задержка созревания грануляционной ткани.

Проведенные патоморфологические исследования показали, что в группе контрольных животных воспалительный процесс носит распространенный характер и вызывает изменения в дерме и эпидермисе кожи. Одновременно с этим наблюдается значительная задержка в созревании грануляционной ткани.

При введении ипразида отмечается задержка в созревании грануляционной ткани в виде неравномерного развития ее на отдельных участках. При введении ДГ-2 с глюкозой наблюдается значительная активация регенерационного процесса и образование на многих участках зрелой волокнистой грануляционной ткани.

ВЛИЯНИЕ АЗУЛЕНА МЯТНОГО МАСЛА НА РАЗВИТИЕ ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ПРОЦЕССА

Л. В. Лысенко. Харьков

Задача данного исследования — определить влияние азулена мятного масла, полученного в Харьковском фармацевтическом институте (Н. М. Солодовниченко), на развитие экспериментального воспалительного процесса, вызванного термическим раздражением уха кролика по методике Салямон (1951).

Для характеристики реакции организма на ожог учитывались следующие показатели: увеличение объема уха (отек), краснота, температура обожженного уха и температура животного, содержание гемоглобина, количество эритроцитов и лейкоцитов, время свертывания крови и сроки заживления ушных раковин. Все показатели, за исключением последнего, учитывались через 2; 5; 9; 24; 48; 72 и 96 часов после ожога. За состоянием подопытных животных наблюдали в течение месяца.

Всего поставлено две серии опытов на 24 кроликах. Животным первой серии за час до термического раздражения и затем ежедневно в течение пяти дней вводился внутримышечно азулен мятного масла в дозе 100 *мг/кг*. Вторая серия служила контролем.

Результаты опытов показали, что на ушах всех животных после ожога появилась гиперемия с точечными кровоизлияниями, местами пузыри, наполненные серозной жидкостью, развился отек ушной раковины и повысилась температура. У кроликов второй серии эти изменения были выражены значительно сильнее. Отек обожженных ушей продолжал нарастать в течение первых 24 часов у всех кроликов.

У кроликов контрольной серии максимальное увеличение объема уха составляло 81,5%, а у животных, которым вводился азулен — 39,3%. С 2-х суток наблюдалось уменьшение отека, и через 96 часов после ожога увеличение объема уха составляло у животных контрольной серии 44,2%, а у кроликов, получавших азулен, только 11,8% ($p<0,05$).

Об уменьшении воспалительного процесса под влиянием азулена свидетельствует изменение температуры обожженных ушей. Так, у кроликов первой серии повышение температуры уха не превышало 0,8° в течение всего времени наблюдения, а у контрольных животных это повышение доходило до 2,1° (через 9 часов после ожога). На 4-е сутки у кроликов первой и второй серии повышение температуры соответственно составляло 0,1 и 0,9°, причем у 6 животных первой серии температура к этому времени нормализовалась.

Повышение температуры тела, сопутствующее ожоговой травме, наблюдалось у всех подопытных животных, но выражено оно было неодинаково. Повышение температуры у кроликов, которым вводился азулен, в среднем составляло 0,2—0,4°, и к исходу 4-х суток температура почти у всех животных была нормальной. У кроликов контрольной серии температура повысилась на 1° и оставалась выше исходной на 0,4° еще через 96 часов после ожога.

В содержании гемоглобина в первые часы после ожога существенной разницы в обеих сериях опытов не отмечалось — у всех животных повышалось содержание гемоглобина на 2—3% по сравнению с исходными данными. На 2-е сутки у кроликов первой серии содержание гемоглобина начало уменьшаться, и через 72 часа после ожога оно снизилось на 6%. У контрольных животных в это время отмечалось повышение содержания гемоглобина на 4% по сравнению с исходным.

В изменениях количества эритроцитов у животных обеих серий значимой разницы не наблюдалось. У всех кроликов количество эритроцитов снижалось максимально на 5—6%. Характерно расхождение между содержанием гемоглобина и количеством эритроцитов у всех кроликов в первые часы после ожога; в дальнейшем это расхождение отмечено только у животных контрольной серии.

Этот так называемый «феномен расхождения» многие авторы (Ю. Ю. Джанелидзе, 1940; И. Д. Житнюк, 1951, и др.) связывают с гемолизом, вызываемым ожоговой травмой. В наших опытах «феномен расхождения» наблюдался в основном в контрольной серии, поэтому можно считать, что азулен мятного масла уменьшает гемолиз, вызываемый ожогом.

Лейкоцитоз, развившийся у всех животных после ожоговой травмы, был выражен почти в одинаковой степени у животных обеих серий.

Во времени свертывания крови (метод Бюркера) отмечались значительные изменения. Через два часа после ожога у контрольных животных свертывание крови ускорялось, а у кроликов, получавших азулен, замедлялось по сравнению с исходным. Через сутки после ожога отмечалось наибольшее расхождение между временем свертывания крови у животных контрольных и получавших азулен. Через 72 часа у кроликов контрольной серии свертывание крови ускорялось на 40%, тогда как у кроликов первой серии свертывание крови замедлялось на 48% по сравнению с исходным.

Замедление свертывания крови, вызываемое азуленом мятного масла, может иметь значение при лечении ожоговых травм, поскольку гипокоагуляция способствует уменьшению тромбозов в обожженных участках, улучшению кровообращения в них и более быстрому заживлению.

Полное заживление ушных раковин у кроликов первой серии наступало на 20—22-й день после ожога, а у кроликов контрольной серии — на 3—5 дней позже.

ВЛИЯНИЕ МАЛЫХ ДОЗ ГЕПАРИНА НА ОКИСЛИТЕЛЬНО-ВОССТАНОВИТЕЛЬНЫЕ ПРОЦЕССЫ В ТКАНЯХ

И. И. Федоров, С. Л. Цвеленьева. Киев

Мы определяли влияние гепарина на поглощение кислорода гомогенатами печеночной ткани и сердечной мышцы морских свинок.

В работе использовали гепарин фирмы «Гедеон Рихтер». Поглощение тканями кислорода определяли манометрическим методом в аппарате Варбурга. Опыты проводили на морских свинках обоего пола весом 300 *г*. Животных забивали обезглавливанием, ткани измельчали на холоду ножницами Купера, навеску 200 *мг* помещали в сосуды с натрийхлорфосфатным буфером (по Варбургу), температура бани — 38° С. Отсчеты производили через каждые 15 мин. в течение часа.

Гепарин добавляли в сосуды перед началом опыта. Цифровые данные подвергались статистической обработке с использованием метода парных соединений и критерия Стьюдента.

Добавление гепарина в различных концентрациях непосредственно к гомогенатам перед началом опыта вызывало усиление поглощения ими кислорода.

Коэффициент поглощения кислорода (QO_2) для сердечной мышцы равен без гепарина $1{,}10 \pm 0{,}15$ *мм*³, а с добавлением 200 ед. гепарина —$3{,}45 \pm 0{,}67$ *мм*³ ($p < 0{,}01$); для печеночной ткани соответственно $2{,}88 \pm 0{,}77$ *мм*³ и $3{,}89 \pm 0{,}75$ *мм*³. При увеличении дозы гепарина в 2 раза QO_2 равен $3{,}65 \pm 0{,}21$ *мм*³, в то время как в контроле $0{,}94 \pm 0{,}15$ *мм*³ ($p < 0{,}001$). Добавление 800 ед. гепарина еще значительнее увеличивало поглощение кислорода (QO_2 равен $3{,}89 \pm 0{,}28$ *мм*³). При повторном внесении 200 ед. гепарина к одному и тому же гомогенату сердечной мышцы через 30 мин. после первого добавления коэффициент поглощения кислорода снижался до 2,71 *мм*³, а после однократного введения этого же количества гепарина в параллельном опыте QO_2 составлял 3,21 *мм*³.

Таким образом, в опытах in vitro введение гепарина в сосуд с дышащим гомогенатом ткани приводит к усилению поглощения им кислорода. Усиление поглощения кислорода происходит пропорционально увеличению количества добавленного гепарина. Влияние гепарина сильнее проявляется на ткани миокарда. Повторное добавление гепарина в инкубационную смесь, содержащую гомогенат сердечной мышцы, не только не приводит к дальнейшей стимуляции дыхания, а даже несколько ослабляет его.

ВЛИЯНИЕ ФУРАКРИЛИНА НА ФАКТОРЫ ИММУНИТЕТА

Ф. Д. Повелица, А. Г. Гураль. Киев

Соединения нитрофуранового ряда обладают химиотерапевтическими свойствами с выраженной антибактериальной активностью к грамположительным и грамотрицательным видам бактерий, при этом они оказывают слабое побочное действие на макроорганизм.

Эти препараты в отличие от антибиотиков широкого спектра действия не оказывают угнетающего влияния на иммуногенез, а по мнению некоторых авторов, даже стимулируют его (Г. М. Шуб, 1964, 1965, 1966, 1969).

Наши опыты in vitro свидетельствуют, что соединение нитрофуранового ряда — фуракрилин, синтезированный А. А. Пономаревым и М. Д. Липатовой в Саратовском университете, обладает высокой антибактериальной активностью в отношении бруцелл.

Цель настоящего исследования испытать влияние фуракрилина на иммуногенез при экспериментальной бруцеллезной инфекции.

Опыты проведены на белых мышах, зараженных Br. abortus 544. Одновременно с заражением первой группе экспериментальных животных ввели фуракрилин. Препарат в дозе 1 *мг* в виде суспензии при помощи зонда вводили

per os на протяжении семи дней. Вторая группа животных была инфицирована и не получала препарат. Третья группа мышей не была инфицирована, но получала препарат одновременно с животными первой группы. Всего в опытах использовано 210 белых мышей. Еженедельно из каждой группы опытных животных забивали (эфиром) и вскрывали по 5—6 мышей, определяли титр агглютининов, фагоцитарную активность клеток перитонеального экссудата и активность лизоцима сыворотки крови. Титр антител исследовали по методу Райта, активность лизоцима определяли нефелометрическим методом (В. Г. Дорофейчук, 1969). Фагоцитоз оценивали путем определения поглотительной и переваривающей функции нейтрофилов.

У животных, получавших фуракрилин, титры агглютининов не достигали уровня, наблюдавшегося в контрольной группе зараженных животных. Существенных изменений активности лизоцима сыворотки крови под влиянием фуракрилина не было отмечено.

У зараженных и здоровых животных, получавших фуракрилин, наблюдалось заметное снижение поглотительной функции фагоцитов и перитонального экссудата, что компенсировалось интенсивной переваривающей функцией. В связи с этим индекс переваривания, то есть фактическая интенсивность защитной реакции, оставался в норме. Более высокие показатели индекса переваривания обнаружены у зараженных мышей первой группы, получавших фуракрилин. У здоровых мышей третьей группы введение фуракрилина не вызвало угнетения переваривающей активности фагоцитов.

Результаты проведенного исследования позволяют считать, что фуракрилин является препаратом, перспективным для целей химиотерапии бактериальных инфекций. Он, в отличие от антибиотиков широкого спектра действия, существенно не угнетает антителообразование. В то же время факторы неспецифического иммунитета (лизоцим, фагоцитоз) не подвергаются угнетающему действию. Напротив, отмечено стимулирующее влияние фуракрилина на переваривающую функцию нейтрофилов.

К ВОПРОСУ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ПОЛИМЕРНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ АНТРАНИЛОВОЙ КИСЛОТЫ В БИОЛОГИЧЕСКИХ ЖИДКОСТЯХ

С. И. Котенко, А. Г. Фадеичева. Киев

Данная работа посвящена вопросу определения в сыворотке крови и моче лабораторных животных ряда полимерных производных антраниловой кислоты, представляющих интерес как по-

тенциальные противовоспалительные средства с пролонгированным действием.

Метод определения полимерных соединений, содержащих карбоксильные группы, основан на их способности давать опалесцирующие растворы с водорастворимыми белками. Интенсивность опалесценции зависит от концентрации высокомолекулярных соединений в крови и моче. Эта зависимость позволяет определять содержание полимерных производных антраниловой кислоты методом фотоколориметрирования в концентрации от 0,025 *мг/мл* до 2 *мг/мл*. Данные фотоколориметрирования приведены в табл. 1.

Таблица 1. **Результаты фотоколориметрирования растворов, содержащих известные концентрации полимерных производных антраниловой кислоты**

№ колбы	С, *мг/50 мл*	Д	ДС	C^2
1	2,0	0,4200	0,8400	4,0
2	1,0	0,2000	0,2000	1,0
3	0,8	0,1964	0,1571	0,64
4	0,7	0,1470	0,1029	0,49
5	0,6	0,1000	0,0600	0,36
6	0,5	0,0720	0,0360	0,25
7	0,4	0,0700	0,0280	0,16
8	0,3	0,0500	0,0150	0,09
9	0,1	0,0350	0,0035	0,01
10	0,05	0,0200	0,0010	0,025
			1,4435	7,0025

С — концентрация полимерного производства антраниловой кислоты, Д — оптическая плотность.

По данным, приведенным в табл. 1, была построена калибровочная кривая (рисунок), а также определен коэффициент пересчета К, найденный по методу Яворского и Волошина (1969) по формуле:

$$K = \frac{ДС}{C^2} = \frac{1,4435}{7,0025} = 0,2061.$$

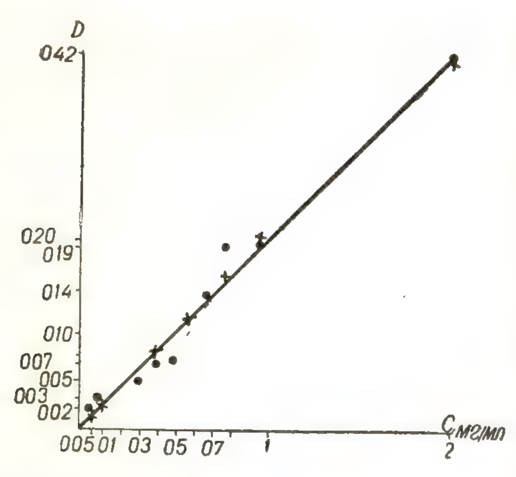
Как видно из рисунка, коэффициент пересчета позволяет более точно определять концентрацию веществ колориметрическим методом, так как при этом сводятся к минимуму субъективные ошибки, неизбежные при построении калибровочной кривой по данным, полученным при определении оптической плотности растворов.

Принцип метода. 1. Определение коэффициента пересчета.

В 11 мерных колб на 50 *мл* помещали по 1 *мл* свежеприготовленной негемолизированной сыворотки.

В 10 колб прибавляли 0,1% раствор полимерного производного антраниловой кислоты с содержанием его от 0,05 до 2 *мг*.

Полученный раствор подкисляли 1—2 каплями 0,1 раствора HCl, доводили до метки изотоническим раствором NaCl и фотоколориметрировали при сине-зеленом светофильтре на ФЭК-3М, толщина кюветы 20,055. Показания прибора и полученный по этим данным коэффициент пересчета приведены в табл. 1.



Калибровочная кривая содержания полимерного производного антраниловой кислоты в сыворотке крови. Точками обозначены показания фотоколориметра, крестиками — расчетные данные, полученные при использовании коэффициента пересчета.

2. Определение концентрации полимерных производных антраниловой кислоты в сыворотке кролика.

Брали 2—3 *мл* крови кролика, которому предварительно внутривенно или внутрибрюшинно был введен полимерный препарат — производное антраниловой кислоты. Кровь центрифугировали, полученную сыворотку фотоколориметрировали. Показания прибора делили на коэффициент пересчета и получали искомую величину — концентрацию полимера в сыворотке.

Данные по определению концентрации высокомолекулярных производных антраниловой кислоты в сыворотке крови кроликов приведены в табл. 2.

Из табл. 2 видно, что концентрация полимерных производных антраниловой кислоты в крови за сутки снижается на 30—32%.

При внутрибрюшинном введении через 24 часа в крови было обнаружено 0,077 *мг/мл* препарата, что составляет около 5% от введенного количества. Через 72 часа наблюдалась тенденция к снижению содержания введенного полимера.

Таблица 2. **Содержание полимерного производного антраниловой кислоты (*мг/мл*) в сыворотке крови**

№ опыта	Вес животного, *кг*	Путь введения	Количество препарата, *мг*	Время после введения			Примечание
				10 мин.	24 мин.	72 часа	
1	2,6	в/в	60	0,3	—	—	—
2	2,6	в/в	60	0,18	0,126	—	Повышенная свертываемость крови
3	3,0	в/в	30	0,18	0,10	—	—
4	3,20	в/б	320	—	0,077	0,065	—

Аналогично определяется концентрация полимерных производных антраниловой кислоты в моче. Для получения опалесцирующих растворов к испытуемой моче необходимо прибавлять по 1 *мл* мочи, не содержащей полимеров эритроцитов сыворотки.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ПО ФАРМАКОЛОГИИ НЕКОТОРЫХ ЙОДЭТИЛЕНФОСФОРАМИДОВ

П. В. Родионов, П. Я. Сологуб, С. В. Николаева, М. И. Тарнавская. Киев

Настоящая работа предпринята с целью сравнительного изучения некоторых фармакологических свойств 7 новых препаратов из группы йодсодержащих ацилдиэтилентриамидов фосфорной кислоты с различным количеством и положением атомов йода (табл. 1). Все эти соединения представляют собой кристаллические вещества белого цвета, растворимые в обычных органических растворителях и плохо — в воде. Ацильные производные диэтилентриамида фосфорной кислоты, содержащие в боковой цепочке бензольного ядра два и три атома йода, не растворимы в воде.

Йодсодержащие ацилдиэтиленфосфорамиды обладают фармакологическим действием, характерным для всей группы этилениминов. Токсические дозы препаратов вызывают явления общего угнетения, вялость, адинамию, понижение аппетита, потерю в весе (10—20%); со стороны крови — прогрессирующую лейкопению с лимфо- и гранулоцитопенией. Непосредственное действие на кровяное давление и дыхание незначительное и выражается кратковременным снижением кровяного давления. Адренолитическое действие отсутствует. Своеобразием йодистых аналогов бензотэфа является наличие местнораздражающего действия, которое проявляется в гиперемии и отеке при введении пара- и ортоизомеров и выраженном отеке с кровоизлияниями и микронекрозами ткани при введении метаизомера.

Йодсодержащие аналоги бензотэфа оказывают слабое действие на работу изолированного сердца лягушки; даже такие высокие концентрации препаратов, как 1 : 1000 практически не вызывали изменений амплитуды и ритма сердечных сокращений. Эти соединения оказались также малоактивными при воздействии на гладкую мускулатуру изолированного кишечника кролика.

Изучение токсичности и противоопухолевой активности проводилось нами на мышах, крысах и кроликах. Исследуемые препараты вводились в определенных дозах подкожно, внутривенно, пе-

Таблица 1. **Сравнительные данные о токсичности (в *мг/кг*) некоторых йодсодержащих аналогов бензотэфа**

№ соединения	Препарат	Вид животного	Параметры токсичности		
			$ЛД_{100}$	$ЛД_{50}$	МПД
1	п-Йодбензоилдиэтилентриамид фосфорной кислоты	мыши	100	52(41÷46)	20
		кролики	35	12,5(9,1÷17)	5
2	м-Йодбензоилдиэтилентриамид фосфорной кислоты	мыши	40	27(23÷30)	10
		крысы	50	31(27÷35)	20
		кролики	50	30(27÷33)	10
3	о-Йодбензоилдиэтилентриамид фосфорной кислоты	мыши	150	80(66−96)	30
		крысы	120	74(62÷87)	40
		кролики	40	26(22÷30)	10
4	2,5-Дийодбензоилдиэтилентриамид фосфорной кислоты	крысы	850	300(431÷580)	—
5	3,4-Дийодбензоилдиэтилентриамид фосфорной кислоты	крысы	—	—	1000
6	3,5-Дийодбензоилдиэтилентриамид фосфорной кислоты	крысы	—	—	1000
7	2,3,5-Трийодбензоилдиэтилентриамид фосфорной кислоты	крысы	—	—	1000
8	2,4,5-Трийодбензоилдиэтилентриамид фосфорной кислоты	крысы	—	—	1000
	Бензотэф	мыши	100	35(21÷59)	5
		кролики	30	(17,5(15,9÷19,2)	5

Таблица 2. **Результаты первичной оценки противоопухолевой активности**

№ соединения	R	Саркома 45				
		Доза для лечения, *мг/кг*	Торможение роста опухоли		Индекс эффективности	Первичное излечение, %
			%	p		
1	п-Йодбензоил-	15	99,9	<0,001	∽	90
2	м-Йодбензоил-	10	70,8	<0,05	3,4	—
3	о-Йодбензоил-	20	94,0	<0,01	9,4	33,3
4	2,5-Дийодбензоил-	60	100	—	∽	100
5	3,4-Дийодбензоил-	80	94,2	<0,01	17,3	—
6	3,5-Дийодбензоил-	100	0	—	—	—
7	2,3,5-Трийодбензоил-	250	53,8	>0,05	1,9	—
8	Бензотэф	15	99,8	<0,001	338	60

рорально как однократно, так и повторно. Все материалы обработаны по методу пробит-анализа Литчфилда и Вилкоксона (см. табл. 1). Среди препаратов из группы монойодсодержащих аналогов бензотэфа наиболее высокой токсичностью обладал мета-изомер. Ослабление токсических свойств установлено у ортоизомера. Введение в боковую цепочку бензольного ядра двух и трех атомов йода приводит к резкому уменьшению растворимости препаратов, что, по-видимому, и объясняет падение токсичности у этих соединений. При пероральном введении в дозах 500—1000 *мг/кг* они не вызывают изменений в общем состоянии животных.

При патогистологическом исследовании внутренних органов животных, погибших после введения летальных доз, установлены сухость тканей, атрофия селезенки и лимфоузлов, энтерит. При микроскопическом исследовании — угнетение миело- и лимфопоэза, редукция фолликулов селезенки и лимфоузлов, дистрофически-некротические изменения слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки, дистрофические изменения в печени и почках. В отличие от бензотэфа и его хлористых аналогов, введение которых не сопровождалось структурными изменениями в щитовидной железе крыс, йодистые аналоги в токсических дозах вызывали разжижение и выведение коллоида, деформацию железистых полостей, дистрофические изменения фолликулярного эпителия с последующей его десквамацией в просвет железистых полостей.

Первичная оценка противоопухолевой активности проводилась с использованием трех штаммов трансплантируемых опухолей (саркома 45, карцинома Герена крыс и саркома 180 мышей). Ра-

йодсодержащих ацилдиэтиленфосфорамидов общей формулы $R—CONHPO(NCH_2CH_2)_2$

Карцинома Герена					Саркома 180				
Доза для лечения, *мг/кг*	Торможение роста опухоли		Индекс эффективности	Первичное излечение, %	Доза для лечения, *мг/кг*	Торможение роста опухоли		Индекс эффективности	Первичное излечение, %
	%	p				%	p		
20	99,9	<0,001	184,9	90,0	25	89,6	>0,05	10,1	30,0
15	99,8	<0,001	503,3	66,0	10	55,4	<0,05	2,25	—
30	99,3	<0,01	146,0	50,0	15	80,9	<0,05	5,25	—
60	99,2	<0,001	125,5	60,0	40	99,2	<0,01	129	62,0
100	99,0	<0,001	98,5	71,0	80	—140,0	<0,02	—2,4	—
100	57,9	>0,05	1,7	—	100	12,7	—	1,09	—
300	99,5	<0,001	197,0	71,0	300	68,3	<0,01	3,15	—
15	100	—	∽	100	20	95,1	<0,001	18,78	30,0

створимые соединения (1, 2, 3) вводились подкожно, нерастворимые (4, 5, 6, 7) — в желудок. Курс лечения —7—8 последовательных (с интервалом 48 часов) введений препарата.

Являясь аналогами бензотэфа, все его йодистые производные сохраняли высокую активность по отношению к карциноме Герена (табл. 2). Интересно, что это свойство (при высоких показателях первичного излечения) практически не зависело от количества и положения атомов йода. Опухоли мезенхимного происхождения обнаружили избирательную чувствительность к изученным соединениям, что особенно четко проявилось по отношению к дийодсодержащим аналогам. Наиболее целесообразным оказалось введение атомов йода во второе и пятое положения ароматического кольца (см. табл. 2, соед. 4), что привело к созданию наиболее активного препарата из числа изученных йодистых этиленфосфорамидов.

3,4-Дийодбензоилдиэтилентриамид фосфорной кислоты проявил разноплановое действие на развитие саркомы крыс и мышей (в первом случае —94,2% торможения, во втором —140% усиления роста опухоли), в то время как 3,5-дийодбензоилдиэтилентриамид фосфорной кислоты на оба вида сарком влияния не оказал. Введение третьего атома йода во второе положение (см. табл. 2, соед. 7) привело к восстановлению противоопухолевой активности. Среди однозамещенных йодистых ацилдиэтиленфосфорамидов наиболее высокой противоопухолевой активностью обладало соединение 1 (см. табл. 2), содержащее атом йода в пара-положении.

Проведенные исследования показывают, что противоопухолевая активность йодистых аналогов бензотэфа по отношению к опухолям мезенхимного происхождения определяется не столько количеством, сколько положением атомов йода в ароматическом кольце.

ВЛИЯНИЕ БЕНЗОТЭФА НА КОСТНОМОЗГОВОЕ КРОВЕТВОРЕНИЕ КРЫС

С. М. Андрианова. Киев

Задачей нашей работы было выявить сдвиги в кроветворении и охарактеризовать степень его нарушения в результате действия одного из наиболее активных противоопухолевых препаратов из группы этилениминов — бензотэфа.

Исследование проведено на 45 интактных крысах. В 1-й серии опытов изучалась динамика изменений общего количества лейкоцитов, лейкоцитарной формулы периферической крови и миелограммы крыс, получивших однократную летальную дозу бензотэфа (100 *мг/кг*). Материал брали через 30 мин., 3 часа, 6 часов, 1 сутки и 3 суток после введения препарата. Во 2-й серии опытов исследовалась кровь и костный мозг крыс, получавших лечебную дозу препарата (10 *мг/кг*) в течение 6 последовательных введений бензотэфа. Мазки крови и отпечатки костного мозга в этой серии брали через день после каждого введения препарата, а также после последнего введения бензотэфа для наблюдения за регенераторной способностью костного мозга. Мазки крови и отпечатки костного мозга окрашивались азур II-эозином (по Папенгейму). Полученные результаты выражены в процентах. После подсчета миелограммы вычисляли лейко-эритробластическое отношение, костномозговой индекс нейтрофилов, индекс созревания эритробластов. Костномозговой индекс нейтрофилов у крыс в отличие от других животных в отпечатках костного мозга в норме меньше единицы, то есть зрелые элементы преобладают над молодыми (М. Ф. Сбитнева и соавт., 1964).

У крыс, получивших однократную токсическую дозу бензотэфа, происходят глубокие нарушения ткани костного мозга.

Уже спустя 30 мин. после введения препарата наблюдается уменьшение количества зрелых гранулоцитов, что приводит к снижению лейко-эритробластического отношения с 3,6 (исходные данные) до 2,8. Определенный сдвиг, заключающийся в появлении в миелограмме значительного количества гемоцитобластов (3,68%), ретикулярных (2,37%) и плазматических клеток (1,87%), наблюдается через 3 часа после введения препарата. К этому сроку регистрируются и качественные изменения в клетках миелоидного ряда (токсическая зернистость цитоплазмы, дистрофические изменения в ядрах гранулоцитов).

Через 6 часов с момента введения токсическое действие препарата нарастает, затрагивая и эритроидный росток: на фоне уменьшения количества миелоидных элементов возникает торможение созревания гемоглобинсодержащих красных клеток.

Наиболее яркая картина выявляется через 1 сутки после введения токсической дозы бензотэфа. Происходит значительная гибель молодых форм миелоидного ряда; костный мозг резко опустошен. В сохранившихся клетках отмечаются дистрофические изменения в виде кариорексиса нормобластов, диссоциации созревания между ядром и цитоплазмой. Много голых ядер. В периферической крови на фоне резкого уменьшения количества лейкоцитов встречаются дегенеративные формы клеток белой крови (вакуолизация, пикноз ядер, гиперсегментоз).

К 3-м суткам токсическое действие бензотэфа приводит к полной гибели миелокариоцитов костного мозга. При явлениях резко выраженной лейкопении и полной аплазии мозга животные погибают.

Динамика миелограммы крыс
при введении токсической и лечебной доз бензотэфа

Клеточные элементы костного мозга	Исходные данные	Сроки после введения препарата										
		Токсическая доза				Лечебная доза						Через 12 дней после последнего введения
		30 мин.	3 часа	6 часов	1 сутки	1-е введение	2-е введение	3-е введение	4-е введение	5-е введение	6-е введение	
Гемогистиобласты	—	—	—	—	0,2	0,3	0,1	0,3	—	—	—	—
Гемоцитобласты	—	—	3,6	0,9	0,2	0,3	1,3	0,1	0,3	—	0,1	—
Промиелоциты	1,5	0,5	1,3	0,8	0,5	1,3	0,6	0,2	1,6	0,4	0,7	0,2
Миелоциты:												
нейтрофильные	28,0	28,0	25,1	22,1	1,0	13,6	9,9	10,9	11,0	14,1	20,8	23,5
эозинофильные	2,0	4,0	4,5	4,0	0,5	2,0	3,3	5,3	0,1	0,1	0,1	1,2
базофильные	—	—	1,2	0,1	0,2	0,1	—	—	—	0,2	—	0,2
Метамиелоциты	10,0	3,0	6,6	9,6	0,5	9,3	7,2	5,9	6,6	7,2	8,0	8,7
Палочкоядерные	7,0	6,0	4,1	9,0	7,0	9,3	8,8	5,4	3,8	4,5	7,5	9,5
Сегментоядерные	20,5	13,0	18,0	20,2	16,7	27,0	27,8	10,9	16,8	18,0	15,4	27,5
Эозинофилы	2,0	6,0	3,2	3,8	6,0	1,6	3,7	0,6	0,1	0,1	0,3	0,7
Базофилы	0,5	1,0	0,2	0,3	—	0,1	0,1	0,5	0,3	0,1	—	—
Лимфоциты	8,0	9,0	4,1	4,1	41,0	7,2	3,1	0,5	5,0	2,5	0,9	4,7
Проэритробласты	1,0	—	—	—	—	0,1	1,2	3,8	2,8	1,7	0,5	—
Эритробласты:												
базофильные	1,5	2,0	3,3	5,6	—	0,5	4,9	10,3	6,5	4,8	5,8	4,0
полихроматофильные	7,0	5,0	7,1	6,0	0,7	1,6	4,3	15,1	9,8	13,8	12,6	7,7
Нормобласты:												
полихроматофильные	12,0	19,5	13,5	8,0	12,5	22,0	15,4	25,1	16,1	25,2	23,7	11,2
оксифильные	0,5	3,0	1,5	0,6	5,5	0,1	1,3	2,5	10,8	3,1	0,9	—
Ретикулярные	1,0	—	2,3	—	3,5	0,3	2,7	1,4	1,1	0,6	—	—
Плазматические	0,5	—	1,8	1,3	1,7	2,0	3,3	5,4	6,3	4,4	2,2	0,5

Курсовое введение бензотэфа в лечебной дозе ведет к временному нарушению процессов кроветворения. Угнетение гемопоэза достигат максимума в середине курса введения препарата: лейко-эритробластическое отношение после третьего введения препарата составляет 0,6, что находится в соответствии с возникшей к этому сроку лейкопенией (1650—2650). В эритроидном ростке костного мозга происходит задержка созревания гемоглобинсодержащих красных клеток. Значительно увеличено по отношению к исходным данным количество проэритробластов и базофильных эритробластов (3,86 и 10,83%, таблица). Дистрофические изменения клеток миелоидного ряда носят определенный характер; старые клетки с плотными комками хроматина в ядрах, гетерогенная грубая ци-

·топлазма. Однако наряду с этим митотическая активность клеток миелоидного и эритроидного ряда в середине курса введения остается достаточно высокой. К концу курса введения бензотэфа миелограмма постепенно «выравнивается», а через 12 дней после последнего введения происходит полное восстановление миелограммы и лейкоцитарной формулы.

Следует указать, что при изучении динамики восстановления содержания нуклеиновых кислот после применения бензотэфа и ТиоТЭФа (А. Т. Чупис, 1970) выявлено более быстрое восстановление их содержания в опытах с бензотэфом.

ИЗМЕНЕНИЕ СОДЕРЖАНИЯ НУКЛЕИНОВЫХ КИСЛОТ В НЕКОТОРЫХ ТКАНЯХ КРЫС ПОД ВЛИЯНИЕМ ЭТИМИДИНА, БЕНЗОТЭФА И ФТОРБЕНЗОТЭФА

В. А. Котляревская. Киев

В задачу настоящего исследования входило сравнительное изучение влияния некоторых производных ряда этилениминов (этимидин, бензотэф, фторбензотэф) на содержание нуклеиновых кислот в тканях нормальных животных при введении препаратов.

Было проведено 2 серии опытов. В первой серии изучалось изменение содержания нуклеиновых кислот в тканях крыс под влиянием терапевтических доз изучаемых препаратов при ежедневном их введении в течение 6 дней. Во второй серии были проведены аналогичные исследования с той лишь разницей, что препараты вводились через день. Все препараты растворялись в физиологическом растворе и вводились крысам подкожно в следующих количествах: этимидин —0,5 *мг/кг,* бензотэф —12 *мг/кг* и фторбензотэф —8 *мг/кг.*

Контролем служили ткани нормальных животных.

В тканях контрольных и опытных животных содержание нуклеиновых кислот определяли по методу Шмидта и Тангаузера в модификации Шнайдера. Содержание ДНК определяли по фосфорному и углеводному показателям, РНК — по фосфорному. Объектами исследования служили следующие ткани: головной мозг и печень (ткани с низкой митотической активностью), селезенка и слизистая оболочка тонкого кишечника (ткани с высокой митотической активностью).

Экспериментальный материал подвергся статистической обработке.

В головном мозге наблюдалось небольшое снижение содержания нуклеиновых кислот при ежедневном введении препаратов. При введении препаратов через день содержание нуклеиновых кислот в этой ткани оставалось в пределах нормальных величин.

В печени при ежедневном введении этимидина и фторбензотэфа наблюдалось значительное снижение содержания ДНК и РНК.

При введении этимидина через день содержание нуклеиновых кислот в печени оставалось в пределах нормальных величин, при введении через день фторбензотэфа содержание РНК снижено, однако в гораздо меньшей степени, чем при ежедневном применении, а ДНК по углеводному показателю снижено примерно в тех же пределах, что и при введении препарата каждый день.

При применении бензотэфа как ежедневно, так и через день в печени снижается содержание ДНК только по углеводному показателю примерно в одинаковой степени (соответственно 27% и 21%).

При изучении тканей с высокой митотической активностью обнаружено, что содержание нуклеиновых кислот в селезенке резко снижено под влиянием этимидина (ДНК — на 43,4% по фосфорному показателю и на 47,5% — по углеводному, РНК — на 24,5% по фосфорному показателю). Под влиянием бензотэфа и фторбензотэфа резко снижено содержание только ДНК (по фосфорному и углеводному показателям). Содержание РНК мало чем отличается от нормальных величин.

При введении вышеназванных препаратов через день содержание нуклеиновых кислот в селезенке изменяется в меньшей степени, чем при ежедневном введении. В данном случае содержание нуклеиновых кислот (ДНК и РНК) снижено под влиянием этимидина и бензотэфа, а под влиянием фторбензотэфа снижено только содержание ДНК по фосфорному и углеводному показателям.

В слизистой оболочке тонкого кишечника наблюдается меньшее снижение содержания нуклеиновых кислот, чем в селезенке. Здесь отмечается резкое снижение только ДНК по углеводному показателю под влиянием всех трех препаратов. При введении антибластических веществ через день содержание ДНК по углеводу в слизистой оболочке тонкого кишечника снижено под влиянием этимидина (16%). Под влиянием бензотэфа и фторбензотэфа содержание ДНК снижено в тех же пределах, что и при ежедневном введении, но при применении этимидина и бензотэфа через день наблюдается незначительное снижение ДНК и по фосфорному показателю.

Таким образом, при введении крысам этимидина, бензотэфа и фторбензотэфа наблюдается снижение содержания нуклеиновых кислот во всех исследуемых нами тканях крыс. По интенсивности снижения содержания нуклеиновых кислот под влиянием исследуемых антибластических препаратов ткани можно расположить в следующем порядке: селезенка>слизистая оболочка тонкого кишечника>печень>головной мозг. Наибольшие изменения происходят в ДНК по углеводному показателю.

Максимальное снижение содержания нуклеиновых кислот наблюдается под влиянием бензотэфа, несколько слабее действуют этимидин и фторбензотэф.

При введении антибластических препаратов ежедневно снижение содержания нуклеиновых кислот в тканях нормальных крыс выражено в большей степени, чем при введении их через день. Этот факт указывает на целесообразность применения исследуемых нами антибластических веществ в качестве лечебных средств не ежедневно, а с определенным интервалом.

ВЛИЯНИЕ БЕНЗОТЭФА НА СОДЕРЖАНИЕ НУКЛЕИНОВЫХ КИСЛОТ В ТКАНЯХ КРЫС С ТРАНСПЛАНТИРОВАННОЙ КАРЦИНОМОЙ ГЕРЕНА

А. Т. Чупис. Киев

В задачу данной работы входило изучение влияния бензотэфа на содержание ДНК и РНК в тканях и опухоли крыс с трансплантированной карциномой Герена.

Бензотэф вводили крысам в дозе 15 *мг/кг* 6 раз, каждый день, в ранний (через 6 дней) и поздний (через 14 дней) сроки после подкожной трансплантации карциномы Герена. На следующие сутки после окончания курса лечения подопытные крысы умерщвлялись и в тканях мозга, печени, селезенки и опухоли исследовалось содержание ДНК и РНК комбинированным методом Schmidt, Tannhauser (1945) и Schneider (1946) по углеводному показателю.

В ткани карциномы Герена в ранний срок лечения бензотэфом определение нуклеиновых кислот не проводилось вследствие полного рассасывания опухоли под влиянием препарата.

Контролем служили те же показатели в тканях крыс, не подвергавшихся действию бензотэфа.

В табл. 1 представлены данные о влиянии развития подкожно трансплантированной карциномы Герена на содержание нуклеиновых кислот в тканях крыс-опухоленосителей (контроль), а в табл. 2— результаты исследования содержания нуклеиновых кислот в тканях крыс-опухоленосителей и в самой карциноме Герена после лечения бензотэфом. Если лечение начинается в ранний срок после трансплантации опухоли, бензотэф не влияет на содержание ДНК в тканях мозга и печени, со стороны же РНК отмечается небольшое, но статистически достоверное снижение ее содержания в этих тканях.

Таблица 1. Содержание ДНК и РНК в тканях нормальных крыс и крыс с трансплантированной карциномой Герена (в *мг*%/100 *г* влажной ткани)

Статистические показатели	Мозг		Печень		Селезенка		Опухоль	
	ДНК	РНК	ДНК	РНК	ДНК	РНК	ДНК	РНК
Нормальные крысы								
M	140,4	290,7	192,3	1106,4	1092,6	815,7	—	—
Крысы с трансплантированной карциномой Герена								
M	143,6	301,3	190,6	1051,5	1075,8	807,9	—	—
% изменения	+2,2	+3,6	+0,4	—5,0	—1,6	—1,0	—	—
p	>0,5	<0,02	<0,5	<0,01	<0,5	<0,5	—	—
14 дней после трансплантации								
M	151,9	296,8	191,3	1063,8	1176,0	865,1	412,2	927,7
% изменения	+8,1	+2,0	—0,6	—3,9	+7,6	+6,0	—	—
p	=0,05	>0,05	>0,5	>0,02	<0,001	<0,001	—	—
19 дней после трансплантации								
M	151,9	300,5	199,9	1136,9	1429,9	956,4	498,2	1006,8
% изменения	+8,1	+3,3	+3,9	+2,7	+39,8	+17,2	+20,8	+8,5
p	=0,05	>0,05	<0,1	<0,2	<0,001	<0,001	<0,001	<0,01
27 дней после трансплантации								
M	150,1	301,2	207,5	1185,3	1319,2	906,4	467,2	969,9
% изменения	+6,9	+3,6	+7,9	+7,1	+20,7	+11,1	+13,3	+4,5
p	>0,05	<0,01	<0,001	<0,02	<0,001	<0,001	>0,05	<0,1

Таблица 2. Содержание ДНК и РНК в тканях крыс с трансплантированной карциномой Герена на разных стадиях развития опухоли при лечении бензотэфом (*мг*%/100 *г* влажной ткани)

Статистические показатели	Мозг		Печень		Селезенка		Опухоль	
	ДНК	РНК	ДНК	РНК	ДНК	РНК	ДНК	РНК
19 дней после трансплантации (контроль)								
M	151,9	300,5	199,9	1208,4	1429,4	956,4	—	—
Лечение бензотэфом (ранний срок)								
M	141,8	274,0	188,2	987,5	594,1	739,3	—	—
% изменения	—6,7	—8,9	—5,9	—13,2	—58,5	—22,7	—	—
p	>0,05	<0,001	>0,5	<0,001	<0,001	<0,001	—	—
27 дней после трансплантации (контроль)								
M	150,1	301,2	207,5	1185,3	1319,2	906,4	467,2	969,9
Лечение бензотэфом (поздний срок)								
M	143,1	277,9	187,7	1062,7	611,2	744,2	219,9	836,5
% изменения	—5,0	—8,0	—9,6	—10,2	—54,0	—18,6	—53,0	—14,0
p	>0,1	<0,001	<0,001	<0,01	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001

В то же время в селезенке крыс содержание ДНК значительно снижено (58,5%). При введении бензотэфа в ранние сроки в ткани селезенки также наблюдается уменьшение содержания РНК, достигающее 22,7% к 18-му дню развития опухоли.

При введении бензотэфа в более поздний срок после трансплантации опухоли отмечено небольшое, но статистически достоверное снижение содержания нуклеиновых кислот в тканях мозга и печени. В такой же степени на 27-й день после трансплантации снижено содержание нуклеиновых кислот в ткани карциномы Герена, размеры которой к этому времени заметно уменьшены.

Подводя итоги полученных результатов, следует подчеркнуть, что действие бензотэфа в основном направлено на ткани с высокой митотической активностью. Обращает на себя внимание также тот факт, что в результате применения бензотэфа в рание сроки после трансплантации опухоли содержание ДНК в тканях мозга и печени практически не меняется, в то время как в более поздний период наблюдается некоторое снижение содержания ДНК и в этих тканях. Полученные данные указывают на целесообразность применения бензотэфа в ранней стадии развития опухоли. Можно сделать вывод, что бензотэф уменьшает количество нуклеиновых кислот и способствует рассасыванию опухолей различного происхождения, так как сходные данные были получены и на мезенхимальной опухоли — саркоме 45 (А. Т. Чупис, 1968). Это указывает на возможность применения препарата при лечении опухолей различного происхождения.

ВЛИЯНИЕ ПРОТИВООПУХОЛЕВОГО ПРЕПАРАТА Ф-11 НА ДЫХАНИЕ И ОКИСЛИТЕЛЬНОЕ ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ В МИТОХОНДРИЯХ ПЕЧЕНИ ИНТАКТНЫХ КРЫС И КРЫС-ОПУХОЛЕНОСИТЕЛЕЙ

П. Я. Сологуб, Н. И. Шарыкина. Киев

В опытах на интактных крысах и крысах с трансплантированной лимфосаркомой Плисса по общепринятому методу (С. Е. Северин, Н. П. Мешкова, В. П. Скулачев, 1962) изучено влияние противоопухолевого препарата Ф-11 на дыхание и окислительное фосфорилирование в митохондриях печени. Все подопытные животные были разделены на 4 группы по 5 крыс в каждой: интактные крысы (контрольная группа); крысы после курса введения препарата Ф-11; крысы с лимфосаркомой Плисса (12-й день после

трансплантации опухоли); крысы с лимфосаркомой Плисса после курса лечения препаратом Ф-11.

Препарат вводился в дозе, соответствующей $^{1}/_{3}$ $ЛД_{50}$, через день, 6 раз в водно-спиртовом растворе. Курс лечения животных-опухоленосителей начинался на второй день с момента трансплантации опухоли. Результаты опытов выражены в микроатомах поглощенного кислорода и эстерифицированного фосфора *(мкат)* в расчете на 1 *мг* белка митохондрий.

Наиболее низкие показатели тканевого дыхания в митохондриях печени были отмечены у контрольных животных (2,65±±0,06 *мкат)*. Во всех других сериях опыта выявлена стимуляция дыхания, выражающаяся в повышении уровня поглощения кислорода в сравнении с контрольным показателем. Отмеченный эффект был наиболее выражен у животных-носителей опухоли (4,27±±0,13 *мкат)*. Введение препарата Ф-11 животным с опухолями приводило к менее выраженному усилению дыхания (3,48±±0,08 *мкат)*. Полученный результат уступал аналогичному показателю интактных в отношении опухолевого роста крыс после курса введения препарата (3,79±0,06 *мкат)*.

Эстерификация ортофосфата наиболее высокой была в митохондриях печени контрольных животных (4,64±0,07 *мкат)*. Коэффициент фосфорилирования для этой серии опыта находился в пределах 1,76±0,02. Наиболее низкий показатель фосфорилирования был отмечен у животных-опухоленосителей без дополнительных воздействий (2,50±0,06 *мкат)*. Этой серии опыта было присуще наиболее выраженное разобщение процесса дыхания и окислительного фосфорилирования (P/O—0,56±0,01).

Показатель фосфорилирования в опытной партии интактных в отношении опухолевого роста животных превышал аналогичный результат по эстерификации ортофосфата у животных-опухоленосителей (соответственно 3,63±0,03 и 3,46±0,05 *мкат)*.

Коэффициенты фосфорилирования были сниженными во всех опытных сериях в сравнении с контрольными животными, причем у интактных в отношении опухолевого роста животных и у животных-опухоленосителей после курса введения препарата были примерно одинаковые показатели (0,95±0,01).

Средний объем опухолей у животных после курса лечения препаратом Ф-11 был равен 38,7±1,42 *см*³, без лечебных воздействий — 110,2±4,0 *см*³.

Полученные результаты указывают на усиление дыхания в митохондриях печени животных при росте опухоли и в условиях применения препарата Ф-11 у интактных в отношении опухоли животных и животных-опухоленосителей.

Способность эстерифицировать ортофосфат во всех опытных сериях была сниженной в сравнении с контрольными животными, что свидетельствует о разобщении процессов дыхания и окислительного фосфорилирования. Отмеченное разобщение наиболее значительно у животных с опухолями без лечебных воздействий. Митохондрии печени интактных в отношении опухоли животных после курса введения препарата Ф-11 характеризовались более высокими коэффициентами фосфорилирования.

Лечение животных-опухоленосителей с помощью препарата приводило к менее выраженному разобщению дыхания и окислительного фосфорилирования в печени, чем у животных с опухолями без лечебных воздействий.

В проведенных исследованиях нас интересовало состояние дыхания и окислительного фосфорилирования в организме интактных животных и животных-опухоленосителей в условиях применения препарата, обладающего высокой противоопухолевой активностью в эксперименте. Наличие опухоли в организме, а также использование препарата у интактных животных и животных-опухоленосителей приводило к усилению дыхания в печени в сравнении с контрольными животными. Отмеченный эффект описан рядом авторов при опухолевом росте и использовании алкилирующих агентов (Ф. Хейвен, Г. Блур, 1958; А. К. Белоусова, 1964, 1965).

Способность эстерифицировать ортофосфат, коэффициенты фосфорилирования в аналогичных условиях были сниженными. Наиболее отчетливо этот эффект выявился у животных-опухоленосителей без лечебных воздействий, что соответствует наиболее значительному разобщению процессов дыхания и окислительного фосфорилирования.

Как отмечалось выше, онкогенные влияния при опухолевом росте сами по себе вызывают значительное угнетение способности митохондрий печени аккумулировать энергию дыхания в АТФ. Аналогичный эффект с меньшей выраженностью отмечается при использовании препарата Ф-11. Сочетание онкогенных воздействий и введений препарата в организме животных-опухоленосителей не приводит к усугублению токсических влияний: показатели фосфорилирования и коэффициенты фосфорилирования после курса введений препарата примерно равнозначны у интактных в отношении опухолевого роста животных и животных-опухоленосителей.

СТИМУЛИРУЮЩАЯ И ОБЩЕУКРЕПЛЯЮЩАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ РАКА ЯИЧНИКОВ

Н. В. Фесюк. Киев

Учитывая способность АЦС стимулировать трофические процессы, а также исходя из того, что в основе возникновения злокачественных опухолей существенное место занимают дистрофические явления (Л. Ф. Ларионов, 1955) и нарушение обменных процессов, в подобных случаях можно рассчитывать на благоприятный эффект от применения АЦС-терапии.

На протяжении ряда лет под нашим наблюдением находилась 91 больная злокачественными опухолями яичников, из них: до 20 лет была 1 больная, от 20 до 40 лет —13, от 40 до 60 лет —56, 60 лет и старше —21.

По стадиям заболевания больные распределялись следующим образом: I стадия —8 больных, II стадия —9, III стадия —20, IV стадия —34, метастатический рак яичников —4, рецидивы — 16 больных.

У 75 больных было применено хирургическое вмешательство различного объема, из них у 17 — радикальная операция (надвлагалищная ампутация или экстирпация матки с придатками и резекцией сальника), у 20—паллиативная операция (надвлагалищная ампутация матки с придатками и резекцией пораженного сальника), у 38— пробное чревосечение (у 17 удалена основная часть опухоли, у 21— операция ограничилась взятием биопсии для патогистологического исследования).

Гистологическая структура злокачественной опухоли яичника подтверждена у всех больных. Рак, развившийся из цилиоэпителиальной кистомы, был выявлен у 56 больных, из псевдомуцинозной кистомы — у 12, из кистом неясной природы — у 13, псевдомиксома яичников — у 2, гранулезоклеточный рак — у 4, метастатический рак — у 4.

После операции у 37 больных с лечебной и профилактической целью применяли лучевое лечение: у 30 — глубокую рентгенотерапию и у 7— телегамматерапию. Облучению подвергли области параметриев с 4—6 полей; у 7 больных одновременно был облучен гипофиз. Общая доза облучения колебалась от 4000 до 12 000 *р* (в среднем 8500 *р*).

Антибластическую комбинированную химиотерапию получали: 35 больных — препараты из группы этилениминов (А-16, А-19, А-23), предложенные КНИИФТ, 56 больных — циклофосфан (эн-

доксан), бензотэф, ТиоТЭФ и препарат Ф-11 в общепринятых дозировках.

Препарат Ф-11 применяли в дозах 400—600 *мг,* в отдельных случаях при хорошей переносимости дозу увеличивали до 800 *мг* ежедневно или через день. Курсовая доза составляла 6—9 *г.* В применяемых дозах больные хорошо переносили препарат, он не угнетал кроветворения, в некоторых случаях наблюдалась даже его стимуляция; препарат оказывал более выраженное цитостатическое действие, чем циклофосфан, бензотэф и ТиоТЭФ.

Для достижения лучшего терапевтического эффекта препарат Ф-11 мы применяли внутривенно или внутрибрюшинно (после оперативных вмешательств, эвакуации жидкости троакаром и введения в брюшную полость дренажной трубки) в максимально переносимых дозах одновременно с андрогенотерапией, которая повышает чувствительность раковых клеток к цитостатическим веществам.

После лечения препаратом Ф-11 у 7 больных достигнуто полное рассасывание опухоли, у 11— исчезновение отдельных узлов, у 13— уменьшение опухоли или отдельных ее узлов, у 19— исчезновение асцита и улучшение общего состояния; у 6 больных IV клинической группы с тяжелым состоянием эффект не получен.

АЦС-терапия проводилась не во всех случаях, а лишь тогда, когда после окончания курса облучения, химиотерапии или после операции наряду с клиническими данными имелись соответствующие показания, в частности, выраженное угнетение состава периферической крови. АЦС и различные симптоматические средства были применены у 78 больных. За весь период наблюдения эти больные получили 234 курса АЦС. Каждый курс состоял из 2—3 подкожных инъекций по 0,5—0,7—1,0 *мл* сыворотки, разведенной физиологическим раствором в отношении 1 : 10. Первая инъекция производилась через 2—3 дня после окончания курса рентгенотерапии, последующие — через 2 дня на третий. В тех случаях, когда две инъекции давали положительный эффект (заметное улучшение состава крови), третья отменялась.

В ряде случаев инъекции АЦС сочетались с повторными переливаниями небольших доз цитратной крови, чем удавалось быстрее восстановить измененный состав крови.

Анализ ближайших и отдаленных результатов позволяет считать, что больные злокачественными новообразованиями яичников должны подвергаться индивидуализированному комплексному лечению, состоящему из рационального сочетания оперативных вмешательств, гормональных и химиотерапевтических средств, повторных гемотрансфузий свежеконсервированной крови от молодых

доноров-мужчин (кровь которых содержит много андрогенов), переливания лейкотромбомассы, инъекций АЦС, назначений витаминов, нуклеиново-кислого натрия, пентоксила, препаратов печени, железа и пр.

ВЛИЯНИЕ ЭТИМИДИНА НА НЕРВНЫЕ КЛЕТКИ ДОРСАЛЬНОГО И ВЕНТРАЛЬНОГО СЛУХОВЫХ ЯДЕР КРОЛИКА

Л. Е. Гончаренко, Л. В. Степанова. Киев

Проведено гистологическое изучение одного из компонентов рефлекторной дуги слухового анализатора с целью установления степени и характера повреждений нервных клеток при введении лечебных доз этимидина.

Объектом исследования являлся участок стволового отдела головного мозга 15 кроликов, соответствующий расположению дорсального и вентрального слуховых ядер. Кроме того, для сравнения был исследован клеточный состав слуховых ядер 4 нормальных кроликов.

Этимидин вводился в лечебной дозе —0,125 *мг/кг,* внутривенно в виде 0,1% раствора, ежедневно в течение десяти дней (С. В. Николаева, 1965).

Умерщвление кроликов производили на 1, 5, 10, 20 и 30-е сутки путем введения 1—2 *мл* 10% раствора тиопентала в краевую вену уха. Материал фиксирован 10% нейтральным формалином (перфузионным методом); срезы (10 μ) окрашены тионином и крезил-виолетом по общепринятой прописи (Г. А. Меркулов, 1969).

В дорсальном и вентральном слуховых ядрах нормальных кроликов различимы три типа нервных клеток. Преобладающими являлись овально-округлые кариохромные нервные клетки, диаметр тела которых был равен 10,1×15,4 μ, диаметр центрально расположенного круглого ядра —8,9 μ, ядрышка —2,1 μ*. Хроматофильное вещество было представлено диффузно распыленными в нейроплазме мелкими глыбками. Второй тип — более крупные нервные клетки, которые по соотношению ядра и нейроплазмы можно отнести к соматохромным. Диаметр их нейроплазмы равен 20,3×22,4 μ, диаметр ядра —12,9 μ, ядрышка —2,8 μ. Глыбки хроматофильного вещества были несколько крупнее, чем в карио-

---

* Приводимые размеры нервных клеток представляют средние величины, полученные в результате измерения десяти однотипных клеток и исчисленные по формуле: $M = \frac{\varepsilon x}{n}$, где М — среднее арифметическое, ε — суммирование, х — варианта, n — количество измеренных клеток.

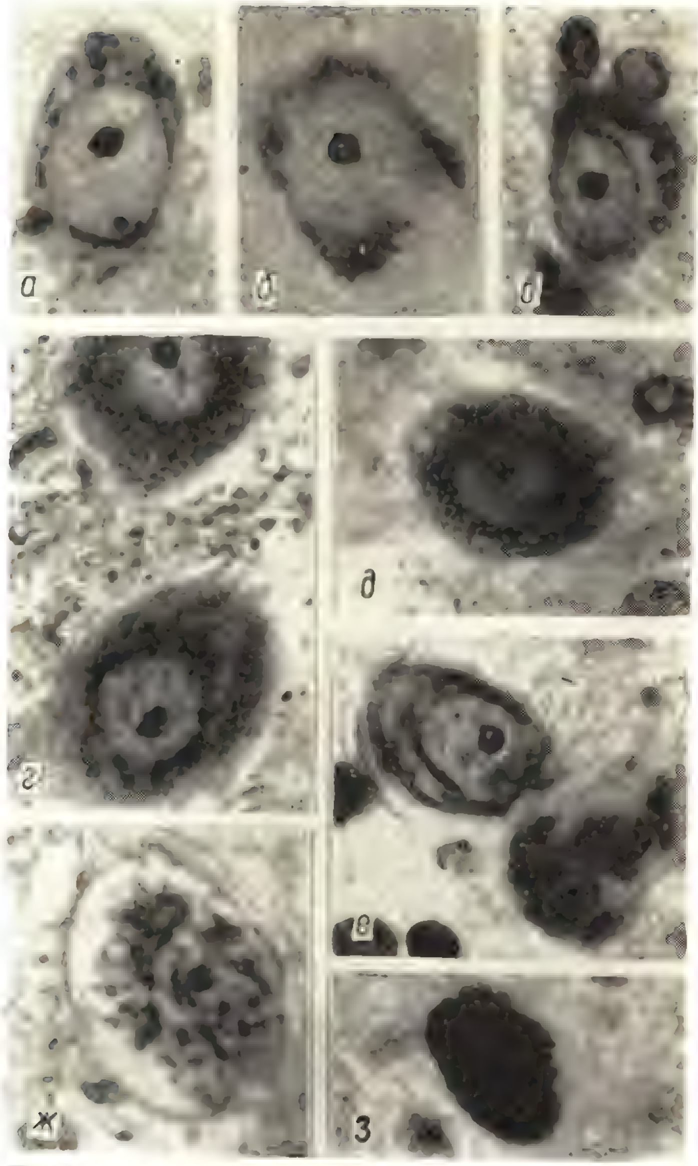
хромных нервных клетках. Резко отличались от предыдущих двух видов мелкие цитохромные нервные клетки (9,1 μ), круглое ядро которых диаметром 7,4 μ с ядрышком 1,4 μ было окружено очень узким, местами едва различимым ободком нейроплазмы. Хроматофильное вещество — мелко диспергировано.

Через 24 часа после окончания введения кроликам этимидина в цитоплазме большинства кариохромных нервных клеток слуховых ядер хроматофильное вещество (тигроид) было представлено очень мелкими гранулами, заполнявшими почти всю кайму нейроплазмы.

Окраска тигроида большинства клеток была средней интенсивности. В нейроплазме некоторых из них отмечалось конгломерирование тигроида в более крупные гранулы (рис. 1, *а*). Это особенно четко обнаруживалось в крупных нервных клетках соматохромного типа. Ядро нервных клеток было четко контурированным, правильной округло-овальной формы, с хорошо выраженной кариолеммой. На светло-синеватом фоне кариоплазмы обнаруживался нечеткий рисунок лининового остова с мельчайшей хроматиновой зернистостью. Последняя в набухших ядрах некоторых клеток располагалась непосредственно у кариолеммы (см. рис. 1, *а*). Интенсивно окрашенное компактное темно-фиолетовое ядрышко ярко выделялось на фоне ядерного сока. Нервные клетки с признаками дистрофических изменений отсутствовали.

Через 5 суток после введения лечебных доз этимидина нервные клетки вентрального слухового ядра отличались полиморфностью. Преобладали кариохромные клетки, в нейроплазме которых хроматофильное вещество было представлено крупными скоплениями (рис. 1, *б, в*), расположенными в одних клетках более или менее равномерно по окружности нейроплазмы, в других — сосредоточено на одном полюсе, в третьих — перинуклеарно. Выявлялись также нервные клетки с хроматофильным веществом, имевшим вид мельчайшей пылевидной зернистости. В некоторых клетках на периферии нейроплазмы, чаще с одной стороны, обнаруживалась светлая, лишенная тигроида зона. Характерным было появление умеренно гиперхромных нервных клеток (рис. 1, *г*). Нейроплазма последних была более интенсивно окрашена. Гранулы тигроида представляли сплошную зернистую массу. Более темной, в отличие от большинства клеток, оказывалась и кариоплазма, на фоне которой менее ярко, чем в других клетках, различалось ядрышко. Размеры нейроплазмы гиперхромных нервных клеток были увеличены (диаметр их достигал 20 μ), диаметр же ядра и ядрышка эквивалентен нормо- и гипохромным клеткам.

На 10—20-е сутки нейроплазма большинства нервных клеток



Изменения нервных клеток дорсального и вентрального слуховых ядер кроликов, которым был проведен курс лечения этимидином:

а — через 24 часа; *б*, *в*, *г* — через 5 суток; *д* — через 10 суток; *е*, *ж*, *з* — через 30 суток. Тионин. Об. 90, гомаль 6.

слуховых ядер прокрашивалась равномерно в фиолетовый тон средней интенсивности. По-видимому, эта прокраска цитоплазмы обусловливалась диспергированием хроматофильного вещества. В части нервных клеток последнее было представлено крупными конгломератами. В единичных клетках выявлялся тигролиз и вакуолизация нейроплазмы (см. рис. 1, *г*). Ядра отдельных нервных клеток были набухшими, кариолемма — четкой, напряженной. На светлом фоне кариоплазмы ярко выделялось темно-фиолетовое круглое ядрышко. Отмечалась эктопия некоторых ядер.

Через 30 суток после окончания курса введения этимидина гистологическая картина вентрального и дорсального слуховых ядер, как и в предыдущие сроки, отличалась полиморфностью. Преобладали кариохромные нервные клетки, в цитоплазме которых хроматофильное вещество было представлено мельчайшей зернистостью, придававшей нейроплазме равномерный мелкогранулярный сине-фиолетовый тон. В одних клетках на таком фоне нечетко различались более крупные скопления тигроида, в других — конгломераты тигроида, отличаясь большими размерами и интенсивностью окраски, ярко выделялись на бледном фоне нейроплазмы (рис. 1, *е*). Увеличивалось число клеток с бесцветными оптически пустыми участками в нейроплазме, четкие очертания которых позволяли предположить не только растворение хроматофильного вещества, но и образование вакуолей (рис. 1, *ж*). Кроме того, появились нервные клетки, нейроплазма которых была настолько гиперхромной, что гранулы хроматофильного вещества сливались в сплошную темно-фиолетовую массу, а ядро и ядрышко не определялись (рис. 1, *з*). Интенсивность окраски этих клеток, уменьшение объема, стертость контуров ядра и ядрышка свидетельствовали о дистрофическом их состоянии, которое можно квалифицировать как «хроническое заболевание».

Ядро большинства нормо- и гипохромных нервных клеток сохраняло округлую форму. В некоторых участках четко контурирующейся кариолеммы отмечались небольшие скопления ядерного хроматина. Несколько эксцентрично располагалось яркое круглое ядрышко. В некоторых клетках ядро представлялось набухшим, кариолемма — напряженной, растянутой, кариоплазма — бесцветной. В единичных нервных клетках отмечалось уменьшение ядра. Форма его при этом утрачивала очертания правильного овала. Кайма нейроплазмы расширялась. Ядрышко же оставалось интенсивно окрашенным, имело правильную круглую форму.

Установленные изменения можно квалифицировать как адаптационно-компенсаторные, отражающие состояние торможения нерв-

ных клеток слуховых ядер (Б. Н. Клосовский, Е. Н. Космарская, 1961; Н. Е. Ярыгин, Т. М. Николаев, 1967; Ю. М. Жаботинский, 1967; В. Т. Молотков, 1967; В. К. Белецкий, 1967).

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ПОТРЕБНОСТИ В ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ ПРЕПАРАТАХ

М. Н. Бушкова, Л. Т. Загоровская, Р. Д. Андржиевская, Н. А. Янишевская. Киев

Лекарственная терапия новообразований и лейкозов ставит перед лечебными учреждениями онкологического профиля и аптечными управлениями проблему обоснованного прогнозирования потребности препаратов антибластического действия. Ассортимент лекарственных противоопухолевых препаратов, имеющихся в распоряжении онкологов, в настоящее время составляет около 30 лекарственных форм. Обеспечение больных этими лекарствами в значительной степени зависит от правильно установленной потребности на планируемый период.

Инструктивные письма и рекомендации некоторых авторов (Ш. Ф. Канчух, П. Ю. Аронсон, 1963) по прогнозированию потребности в этиотропных лекарственных препаратах дают общие установки по расчету потребности медикаментов, но в них отсутствуют расчетные константы, а также нет рекомендаций, как учитывать удельный вес использования отдельных лекарств, применяемых при определенном заболевании. Отсутствие расчетных параметров является одной из основных причин больших колебаний в количествах заказываемых лекарств, что установлено нами при анализе заявок на 1971 г. по различным областям УССР (таблица).

Как видно из таблицы, колебания в количествах заказанных препаратов весьма существенны и в отдельных случаях по данной области в 10 и более раз больше, чем по другой.

Прогнозирование противоопухолевых лекарств в значительной степени усложнено тем, что этой группе препаратов не присуща индивидуальность влияния на опухоли различных локализаций. Так, спектр действия бензотэфа и тиофосфамида близок. Наиболее удовлетворительный эффект оказывают названные препараты при лечении рака молочной железы и яичников. Вместе с тем тиофосфамид оказывает определенный эффект при некоторых формах лейкемии, а бензотэф — при опухолях желудка и толстого кишечника. Однако предпочтение отдается при лечении лейкемий — новэмбитолу, новэмбихину, хлорбутину; при лечении злокачественных

Заказы на противоопухолевые препараты по отдельным областям УССР в пересчете на 1000 онкологических больных (по материалам заказов-заявок на 1971 г.)

Область	Препарат		
	Бензотэф (фл.)	Тиофосфамид в пересчете на 0,01 (амп.)	Фторурацил (амп.)
Винницкая	51	825	180
Волынская	—	1600	360
Ворошиловградская	125	500	300
Запорожская	1075	1882	538
Кировоградская	467	2333	667
Одесская	87	2174	435
Черкасская	130	3261	543

новообразований желудочно-кишечного тракта — фторурацилу или фторафуру. Все это значительно усложняет изучение спроса на лекарства антибластического действия.

Изучение потребления противоопухолевых медикаментов онкологическими больными показало, что необходимым условием для правильного прогнозирования их потребности является установление исходных параметров для исчисления потребности с использованием метода математической обработки статистического материала.

Мы считаем, что в основу расчета потребности указанной группы лекарств должны быть положены наиболее существенные факторы, влияющие на количество расходуемых препаратов. Такими факторами в данном случае являются: количество больных с учетом локализаций злокачественных новообразований; предполагаемое изменение количества больных в перспективе; предположительные данные о стационарном и амбулаторном лечении онкологических больных; расчетные дозы лекарств антибластического действия на курс лечения одного больного; удельный вес использования каждого из препаратов на фоне всей группы противоопухолевых лекарственных средств.

Анализ статистического материала о заболеваемости и лечении онкологических больных за 1963—1969 гг. и графическое изображение этих показателей свидетельствовали о линейной зависимости их от исследуемого периода.

Прогноз изменения названных показателей на период до 1975 г. мы составляли с помощью уравнения прямой. Произведенные расчеты дали возможность установить удельные параметры ожидаемого изменения заболеваемости и лечения больных на последующие годы.

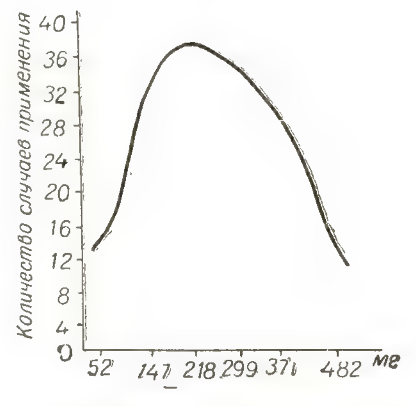
Таким образом, располагая статистическими данными о заболеваемости за прошедший период и используя установленные параметры, можно произвести расчет количества больных (с учетом локализаций опухолей), для которых следует предусмотреть лекарства антибластического действия.

Исходя из установленных параметров, мы составили формулу расчета количества больных, для лечения которых следует предусматривать противоопухолевые препараты:

$$Q = \frac{(A.b.c. + A \cdot d)(l + 100)}{100},$$

где Q — количество больных, для лечения которых необходимы противоопухолевые лекарственные препараты; A — количество онкологических больных, состоящих на учете (по локализациям опухолей); b — удельный вес больных, подлежащих госпитализации; c — удельный вес больных, которым предполагается назначение противоопухолевых лекарств в условиях стационарного лечения; d — то же на амбулаторном лечении; l — предполагаемое изменение количества больных в год (в %).

Соотношение показателей использования каждого из противоопухолевых лекарств устанавливалось на основании изучения индивидуальных назначений этих лекарств больным, находящимся на стационарном и амбулаторном лечении. Изучение проводилось на базе лечебных учреждений Киевской, Львовской, Ворошиловградской, Ивано-Франковской и Черновицкой областей за 1965—1968 гг.



Распределение используемых доз бензотэфа (средняя доза равна 238 *мг*, пределы отклонения ±30).

Исследование лекарств антибластического действия в расчете на одного больного можно рассматривать как показатель, зависящий от совокупности случайных факторов. Графическое изображение используемых доз лекарств на курс лечения одного больного показало, что эти характеристики имеют нормальное распределение (рисунок). Это явилось основанием применить для математической обработки исходных показателей с целью установления расчетных доз препаратов на курс лечения одного больного закон нормального распределения случайных величин, выраженный формулой Гаусса—Логранжа:

$$f(x, a, \sigma) = \frac{1}{\sigma\sqrt{2\pi}} \cdot e^{-\frac{(x-a)^2}{2\sigma^2}}$$

Сопоставление установленных расчетных доз с рекомендуемыми в литературе свидетельствует о том, что отклонения их незна-

чительны. Это послужило основанием при расчете потребности в противоопухолевых лекарствах, вновь поступивших в сеть, ориентироваться на курсовые дозы, рекомендуемые литературными источниками.

Нами предложена следующая расчетная формула для исчисления противоопухолевых лекарств:

$$S = 1{,}25m \sum_{к=1}^{n} QK,$$

где

$\sum_{к=1}^{n} QK$ — сумма произведений «Q» (предполагаемого количества больных по каждой локализации опухоли, для лечения которых следует предусматривать противоопухолевые лекарства), на «К» (удельный вес использования лекарств при данной локализации опухоли); m — расчетная доза лекарства на курс лечения одного больного; 1,25 — коэффициент, предусматривающий переходящий запас в объеме квартальной потребности.

Применение практическими учреждениями здравоохранения Украинской ССР рассмотренного метода исчисления потребности лекарств антибластического действия при составлении заказов-заявок на 1971—1972 гг. подтвердило приемлемость установленных расчетных параметров и самого метода.

СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ ПРЕПАРАТОВ ЖЕЛЧНЫХ КИСЛОТ НА ЖЕЛЧЕОТДЕЛЕНИЕ И ХОЛАТООБРАЗОВАНИЕ У БЕЛЫХ КРЫС

С. М. Дроговоз. Тернополь

Нами в экспериментах на 87 белых крысах-самцах проведено сравнительное изучение влияния дегидрохолевой, дезоксихолевой и литохолевой кислот на интенсивность желчеотделения, холатообразования и билирубиновыделения.

Эти препараты испытывались в эквимолекулярных дозах по отношению к холевой кислоте: дегидрохолевая (хологон)—10×0,98 и 30×0,98 *мг/100*, дезоксихолевая — 10×0,96 и 30×0,96 *мг/100*, литохолевая — 10×0,96 и 30×0,96 *мг/100*. За каждый из 10 часов опыта определяли скорость секреции (*мг/мин/100*) и общее количество секрета (*мг/100*), а в часовых порциях желчи — концентрацию (*мг%*) и общее количество (*мг/100*) билирубина и холатов суммарно, а также каждой желчной кислоты (таурохолевой, гликохолевой, холевой и дезоксихолевой) в отдельности. Разделение желчных кислот проводили по методу восходящей хроматографии на бумаге (Я. И. Карбач, 1961, 1967), а их концентрацию — по методу, основанному на реакции Петтенкофера в модификации Я. И. Карбача (1961).

Результаты опытов показали, что дегидрохолевая кислота стимулирует желчеотделение с максимумом эффекта на первом часу опыта и дальнейшим постепенным уменьшением его. Препарат в дозе 10×0,98 *мг/100*, т. е. такой минимальной, при которой все подопытные крысы реагируют положительной реакцией, усиливает желчеотделение в основном в течение ближайших трех часов с 4,3±0,3—3,9±0,3 до 6,9±0,6—4,6±0,4 *мг/мин/100* (на 60,5—17,9%). В дальнейшем, на 4-м и 5-м часах, прирост показателя скорости секреции не превышал 7,1 и 7,7%. При увеличении дозы хологона в 3 раза холеретическая реакция продолжалась более 10 часов. В первую половину опыта желчеотделение возрастало на 40,5%—132,6, во вторую — на 24,3%—41,1. Общее количество желчи за 10 часов повышалось с 2256 до 3550 *мг/100* (на 57,4%).

При действии хологона концентрация холатов в желчи снижалась незначительно: с 1239—325 *мг%* до 1083—325 *мг%* при введении препарата в дозе 10×0,98 *мг/100* и до 1017—325 *мг%* при увеличении ее в 3 раза. Однако в связи с высоким уровнем холеретической реакции общее количество желчных кислот возрастало соответственно на 11,9 и 40,6%.

Как показали результаты хроматографии, эти изменения в значительной мере происходят за счет таурохолевой, в меньшей глико- и дезоксихолевой кислот. В частности, хологон в дозе 10×0,98 *мг/100* вызывал снижение концентрации таурохолевой кислоты с 1097—234 до 980—208 *мг%*, а в дозе 30×0,98 *мг/100*— до 883—216 *мг%*. Показатель общего количества этой кислоты возрастал в обоих случаях.

Концентрация гликохолевой кислоты в желчи обычно уменьшалась при действии хологона в меньшей дозе, но увеличивалась при повышении ее. Содержание холевой кислоты не изменялось, а дезоксихолевой — повышалось во второй половине опыта в первом случае и в течение всего опыта — во втором. Общее количество как гликохолевой, так и дезоксихолевой кислот существенно не изменялось при меньшей дозе препарата, но повышалось почти в 2—2,5 раза при увеличении ее в 3 раза.

Анализ этих результатов дает право считать, что хологон стимулирует холатообразование у крыс. Последнее происходит преимущественно за счет синтеза дезоксихолевой кислоты. Дальнейшее превращение ее в холевую, а затем в конъюгированные кислоты не нарушается.

Препарат дезоксихолевой кислоты также оказывает выраженное и продолжительное холеретическое действие. В дозе 10×0,96 *мг/100* он повышал скорость секреции желчи с 4,3±0,3—3,9±0,3 до 5,1±0,5—4,4±0,5 *мг/мин/100* в течение первых 5 часов

и с 3,8±0,2—3,1±0,3 до 4,3±0,5—3,7±0,3 *мг/мин/100* в течение 6—10 часов (соответственно на 19—13 и 13—20%). В результате этого общее количество желчи за 10 часов наблюдения увеличивалось с 2256 до 2640 *мг/100,* то есть на 19,6%. При увеличении дозы препарата в 3 раза интенсивность желчеотделения возрастала более значительно: скорость секреции — до 6,1±0,3—3,9±±0,3 *мг/мин/100,* а общее количество желчи—в среднем на 31,1%.

Как в первом, так и во втором случае холеретическая реакция в наибольшей мере проявлялась в течение первых трех часов опыта.

Дезоксихолевая кислота по сравнению с хологоном стимулирует холатообразование значительно больше. Концентрация холатов возрастала во всех опытах, достигая очень высокого уровня — 2125—345 *мг%* при применении препарата в меньшей дозе, и 2933—991 *мг%* при увеличении ее в 3 раза. В связи с этим общее количество холатов, выделившихся с желчью за 10 часов, достигло 28,587 *мг/100* в первом случае и 47,566 *мг/100*—во втором.

Результаты хроматографии свидетельствуют о том, что сдвиги в показателях общего количества выделенных с желчью холатов происходят за счет всех четырех желчных кислот. Содержание таурохолевой кислоты возрастало с 14,502 до 22,682 и 40,901 *мг/100,* гликохолевой — с 0,494 до 0,912 и 1,134 *мг/100,* дезоксихолевой — с 1,196 до 4,206 и 3,182 *мг/100.* Что же касается холевой кислоты, то в желчи белых крыс она определяется в виде следов. Тем не менее под влиянием дезоксихолевой кислоты в дозе 10×0,96 *мг/100* она появлялась в первых 4-часовых порциях в концентрации 5—25 *мг%*, а при увеличении дозы в 3 раза — в первых 6 в концентрации 25—161 *мг%*. В результате этого в первом случае было получено более 0,145, во втором —1,134 *мг/100.*

По данным Bergstrom и соавт. (1953), дезоксихолевая кислота у белых крыс является промежуточным продуктом превращения ацетата натрия и холестерина в холевую кислоту. В свете этого результаты наших опытов дают право считать, что введенная извне дезоксихолевая кислота легко всасывается и превращается в печени в холевую кислоту с последующим переходом в парные кислоты — таурохолевую и гликохолевую. При введении дезоксихолевой кислоты в указанных дозах эти процессы с наибольшей интенсивностью протекают в течение первых часов опыта. За это время не вся поступающая из кишечника дезоксихолевая кислота успевает перейти в холевую и не вся холевая кислота соединиться с аминокислотами таурином и гликоколом. Поэтому в желчи возрастает концентрация дезоксихолевой и холевой кислот.

В отличие от хологона и дезоксихолевой кислоты препарат ли-

тохолевой кислоты не стимулирует желчеотделения. В дозе 10×0,96 *мг/100* он уменьшал скорость секреции желчи в течение более 100 часов — в среднем с 4,3±0,3—3,1±0,3 до 3,8±0,4—2,7±±0,3 *мг/мин/100,* а общее количество — с 2256 до 1818 *мг/100* (на 19,4%). При увеличении дозы препарата в 3 раза торможения желчеотделения не происходило.

В этих опытах концентрация холатов в желчи существенно не изменялась. Однако, как показал хроматографический анализ, содержание таурохолевой кислоты в большинстве часовых порций было несколько ниже, а гликохолевой — несколько выше исходных величин. В меньшей мере это касалось дезоксихолевой кислоты.

Сдвиги в интенсивности желчеотделения и концентрации желчных кислот отразились на показателях их общего количества. Общее количество холатов уменьшалось в течение всего опыта под влиянием литохолевой кислоты в меньшей дозе и в меньшей мере (в большинстве часовых порций) — при введении ее в большей дозе. Эти сдвиги в значительной степени происходили за счет таурохолевой, в меньшей — дезоксихолевой кислот. Содержание же гликохолевой кислоты возрастало вначале опыта, особенно при введении препарата в меньшей дозе.

В сумме за 10 часов общее количество холатов под влиянием литохолевой кислоты в указанных дозах уменьшалось соответственно на 21 и 14%, таурохолевой кислоты — на 15,9 и 6,6%. В свою очередь содержание гликохолевой кислоты возрастало на 28,5% при меньшей дозе препарата и существенно не изменялось при увеличении ее в 3 раза. Показатель общего количества дезоксихолевой кислоты увеличивается на 22,4% во втором случае и снижается на 11,5% — в первом.

Следовательно, литохолевая кислота в отличие от дезокси- и дегидрохолевой кислот в небольших дозах несколько тормозит как интенсивность желчеотделения, так и холатообразование. По-видимому, она угнетает главным образом синтез дезоксихолевой кислоты из холестерина и ацетата натрия. Превращение же последней в холевую, а холевой — в парные кислоты существенно не страдает.

Указанные препараты желчных кислот стимулируют образование и выделение билирубина с желчью. Под влиянием дезоксихолевой кислоты в дозах 10×0,96 и 30×0,96 *мг/100* общее количество билирубина возрастало соответственно с 0,192 до 0,351 и 0,375 *мг/100,* под влиянием дегидрохолевой — до 0,330 и 0,308 *мг/100,* а литохолевой — не изменялось при введении ее в меньшей дозе, но повышалось до 0,344 *мг/100* при увеличении дозы в 3 раза.

ВЛИЯНИЕ ДЕГИДРОХОЛЕВОЙ КИСЛОТЫ НА ИНТЕНСИВНОСТЬ ЖЕЛЧЕОТДЕЛЕНИЯ И СИНТЕЗ ЖЕЛЧНЫХ КИСЛОТ ПРИ СТАФИЛОКОККОВОЙ ИНТОКСИКАЦИИ

С. М. Дроговоз. Тернополь

В настоящем сообщении представлены результаты наших исследований о действии одного из желчегонных средств (дегидрохолевой кислоты) на основные процессы желчеобразования (интенсивность секреции, холатообразование, билирубино- и холестериновыделение) при острой и длительной стафилококковой интоксикации.

Опыты поставлены на 92 взрослых белых крысах-самках. Во всех экспериментах мы учитывали почасово скорость секреции желчи *(мг/мин/100)*, общее количество полученного секрета *(мг/100)*, концентрацию *(мг%)* и общее количество *(мг/100)* билирубина, холестерина и желчных кислот — суммарно и каждой кислоты (гликохолевой, таурохолевой, холевой и дезоксихолевой) в отдельности. Разделение желчных кислот мы проводили по методу восходящей хроматографии на бумаге (Я. И. Карбач, 1961, 1967). Концентрацию их определяли по Я. И. Карбачу (1967), билирубина — по методу ван ден Берга в модификации Н. П. Скакуна (1966), а холестерина — по разработанной нами методике.

О сдвигах в интенсивности желчеотделения, холатообразования, билирубино- и холестериновыделения мы судили по количеству выделившейся желчи, холатов, билирубина и холестерина за каждый час опыта и в сумме за 6 часов.

В первой серии опытов определяли исходный фон желчеобразования и реактивность печени на дегидрохолевую кислоту (хологон) в дозах 10 и 30 *мг/100* у здоровых крыс, во второй — фон и реактивность при острой интоксикации, а в третьей — фон и реактивность при длительной интоксикации.

Острую интоксикацию вызывали путем однократного введения в вену по 0,1 *мл/100* стафилококкового токсина, полученного из Института эпидемиологии и микробиологии им. Н. Ф. Гамалеи (серия 657), а длительную — путем ежедневного введения его в такой же дозе в течение 10 дней.

Результаты проведенных опытов показали, что дегидрохолевая кислота стимулирует желчеобразование не только у здоровых животных, но и при стафилококковой интоксикации. Из данных, представленных в таблице, следует, что при интоксикации в ответ на введение хологона холеретическая реакция резко возрастает и удлиняется. В результате этого общее количество желчи, выделившейся под влиянием хологона в дозах 10 и 30 *мг/100* за 6 часов опыта, увеличивалось: при острой интоксикации — с 1206 соответственно до 2160 и 2178 *мг/100*, или на 79 и 80%, а при длительной интоксикации — с 1248 до 2058 и 2538 *мг/100*, или на 65 и 107%, тогда как у здоровых животных — с 1428 до 1488 и 1812 *мг/100*,

Влияние дегидрохолевой кислоты на интенсивность желчеотделения, холатообразование, билирубино- и холестериновыделение при стафилококковой интоксикации у белых крыс-самок

Условия опытов	Количество опытов	Общее количество, *мг*/100 за 6 часов							
		Желчь	Желчные кислоты					Холестерин	Билирубин
			всего	таурохолевая	гликохолевая	холевая	дезоксихолевая		
Здоровые крысы									
Исходный фон	18	1428	11,817	10,256	0,182	—	0,769	0,183	0,169
Хологон, 10 *мг*/100	11	1488	12,440	10,631	0,474	—	1,047	0,130	0,208
Хологон, 30 *мг*/100	13	1812	18,959	15,370	0,877	—	2,268	0,125	0,190
При острой стафилококковой интоксикации									
Исходный фон	8	1206	6,931	5,977	0,228	—	0,745	0,229	0,225
Хологон, 10 *мг*/100	8	2160	9,771	8,080	0,207	—	1,562	0,276	0,286
Хологон, 30 *мг*/100	7	2178	8,592	7,030	0,105	—	—	—	—
При длительной интоксикации									
Исходный фон	9	1248	9,115	7,682	0,091	0,063	1,020	0,202	0,212
Хологон, 10 *мг*/100	10	2058	13,665	11,334	0,185	0,056	1,725	0,304	0,201
Хологон, 30 *мг*/100	8	2538	16,136	13,011	0,289	0,210	1,737	0,324	0,199

или на 4 и 27%. Если у здоровых крыс холеретическая реакция продолжалась лишь в течение 2—5 часов, то при интоксикации — более 6 часов.

Дегидрохолевая кислота стимулировала также холатообразовательный процесс. Как и в контроле, при стафилококковой интоксикации в ответ на введение хологона концентрация холатов в желчи уменьшалась. Тем не менее в связи со значительным увеличением интенсивности желчеотделения общее количество выделенных холатов увеличивалось и прирост этого показателя при стафилококковой интоксикации был достаточно высоким. Так, если у здоровых животных хологон в дозах 10 и 30 *мг/100* способствовал увеличению общего количества холатов за 6 часов в среднем с 11,817 до 12,440 и 18,959 *мг/100* (5,3 и 60,4%), то при острой интоксикации — с 6,931 до 9,771 и 8,592 *мг/100* (40,9 и 23,9%), а при длительной — с 9,115 до 13,665 и 16,136 *мг/100* (49,8 и 77%).

Как показали результаты хроматографии желчи, у здоровых крыс увеличение интенсивности холатообразования происходило за счет более активной продукции таурохолевой, гликохолевой и дезоксихолевой кислот, тогда как при острой интоксикации — за счет таурохолевой и дезоксихолевой кислот. Содержание же гли-

холевой кислоты при применении препарата в дозе 10 *мг/100* почти не изменялось, но уменьшалось вдвое при увеличении дозы в 3 раза. В свою очередь, при длительной интоксикации стафилококковым токсином повышение абсолютного содержания холатов в желчи происходило, как и у интактных животных, за счет обеих конъюгированных кислот и дезоксихолевой. Кроме того, при действии хологона в дозе 30 *мг/100* содержание появившейся при этом виде интоксикации холевой кислоты возрастало более чем в 3 раза.

Анализ полученных результатов хроматографии желчи позволяет сделать заключение, что стафилококковый токсин тормозит все основные звенья холатообразования: образование дезоксихолевой и холевой кислот из холестерина, превращение дезоксихолевой кислоты в холевую и конъюгацию последней с аминокислотами. Дегидрохолевая кислота в этих условиях полностью или в значительной мере устраняет угнетающее действие токсина на образование дезоксихолевой и холевой кислот как первичных для белых крыс. Об этом можно судить по увеличению общего количества холатов. Она устраняет также тормозящее действие токсина на образование парных кислот, особенно таурохолевой. В связи с этим содержание холевой кислоты в желчи не увеличивается, за исключением случая, когда при длительной интоксикации хологон в дозе 30 *мг/100* несколько повышал этот показатель. Хологон устраняет также тормозящее действие токсина на превращение дезоксихолевой кислоты в холевую.

При стафилококковой интоксикации возрастает экскреция холестерина с желчью, в результате чего концентрация его увеличивается, например, при острой интоксикации — с 15,2—9,1 до 25,0—15,9 *мг%*. Наряду с этим более чем в 2 раза уменьшается величина холатохолестеринового коэффициента, что указывает на снижение стабилизирующих свойств желчи. В этих условиях хологон вызывает снижение концентрации холестерина в желчи, увеличивает холатохолестериновый коэффициент и таким образом способствует восстановлению стабилизирующих свойств желчи. Тем не менее в связи с увеличением интенсивности желчеотделения выделение холестерина с желчью может возрастать, особенно при длительной интоксикации.

В меньшей мере действие дегидрохолевой кислоты сказывается на билирубиновыделении. Последнее при стафилококковой интоксикации повышено вследствие гемолиза эритроцитов. В таких условиях хологон либо не оказывает влияния, либо слегка стимулирует этот процесс.

Таким образом, результаты наших опытов свидетельствуют о том, что дегидрохолевая кислота резко ограничивает или пол-

ностью устраняет отрицательное действие стафилококкового токсина на желчеобразовательную функцию печени, в связи с чем, по нашему мнению, этот желчегонный препарат целесообразно включить в комплексную терапию стафилококковых заболеваний, если они протекают с тяжелой интоксикацией.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ СУММЫ ФЛАВОНОИДОВ МОЛОЧАЯ СТЕПНОГО

В. И. Сила, Т. Б. Кигель. Харьков

Учитывая широкий спектр действия флавоноидов и малую изученность их, мы сочли целесообразным провести исследование суммарного флавоноидного препарата, выделенного из молочая степного в Харьковском фармацевтическом институте Р. К. Чаговец и О. М. Сотниковой.

Были изучены токсические свойства, влияние на сердечно-сосудистую систему, диурез и желчевыделительную функцию печени.

Токсические свойства и общее действие суммы флавоноидов молочая степного изучали на белых мышах весом 20—25 *г*. Препарат исследовали в дозах 250, 500, 750 и 1000 *мг/кг*. Каждую дозу испытывали на 20 мышах. Препарат растворяли в индифферентном растворителе и вводили внутрибрюшинно, после чего животные находились под наблюдением в течение 7 дней.

Наибольшая переносимая доза препарата при внутрибрюшинном введении составляет 250 *мг/кг*. При статистической обработке полученных результатов (метод Карбера) $ЛД_{50}$ оказалась равной 584 *мг/кг*, а $ЛД_{100}$—1000 *мг/кг*.

Действие суммы флавоноидов на сердечно-сосудистую систему изучалось на изолированном сердце лягушек и изолированных сосудах кроликов; артериальное давление определялось у кроликов в острых опытах.

Опыты на изолированном сердце лягушек проводились по методу Штрауба. Препарат испытывали в концентрациях $1 \cdot 10^{-3}$; $1 \cdot 10^{-4}$; $1 \cdot 10^{-5}$; $1 \cdot 10^{-6}$ и $1 \cdot 10^{-7}$.

Результаты исследования показали, что сумма флавоноидов в концентрации $1 \cdot 10^{-3}$ вызывала угнетение сердечной деятельности с остановкой сердца через 15—20 мин. в систоле. После отмывания препарата раствором Рингера работа сердца восстанавливалась до исходного уровня. Такие же изменения в работе сердца были получены и при перфузии препарата $1 \cdot 10^{-4}$ и $1 \cdot 10^{-5}$. При

концентрации $1 \cdot 10^{-6}$ отмечалось небольшое увеличение амплитуды сердечных сокращений, а концентрация $1 \cdot 10^{-7}$ заметных изменений не вызвала.

Действие суммы флавоноидов на сосуды исследовали на изолированных ушах кроликов (метод Кравкова—Писемского). Были изучены концентрации $1 \cdot 10^{-3}$; $1 \cdot 10^{-4}$; $1 \cdot 10^{-5}$ и $1 \cdot 10^{-6}$. На каждую концентрацию поставлено 3—4 опыта. Концентрации $1 \cdot 10^{-3}$ и $1 \cdot 10^{-4}$ вызывали небольшое расширение сосудов, а $1 \cdot 10^{-5}$ и $1 \cdot 10^{-6}$ не изменяли просвет сосудов.

Действие суммы флавоноидов на кровяное давление исследовали в острых опытах в сонной артерии кроликов. Были испытаны дозы 0,25; 0,025 и 0,03 *мг/кг*. При введении препарата в дозе 0,25 *мг/кг* у некоторых кроликов отмечалось небольшое и кратковременное снижение кровяного давления. Меньшие дозы (0,025 и 0,03 *мг/кг)* изменений не вызвали. Таким образом, сумма флавоноидов молочая степного заметного влияния на сердечно-сосудистую систему не оказывает.

Действие суммы флавоноидов на мочевыделительную функцию почек изучали на белых крысах весом 175—275 *г* по методу Саргина. Исследования каждой серии опытов проводили на 70 крысах. В качестве водной нагрузки в желудок вводили воду из расчета 5 *мл* на 100 *г* веса животного. После этого в течение 5 часов через каждый час собирали и измеряли количество выделенной мочи. Были испытаны дозы 10, 30 и 50 *мг/кг*. Препарат вводился внутрибрюшинно. Результаты опытов приведены в табл. 1 и 2.

После введения крысам 1-й серии вместе с водной нагрузкой суммы флавоноидов в дозе 10 *мг/кг* диурез увеличивался по сравнению с контрольной серией крыс в среднем на 23%. При введении крысам 2-й серии 30 *мг/кг* препарата количество отделяемой мочи еще больше увеличивалось; превышая на 1,9 *мл* (28%) контрольные величины.

После введения препарата в дозе 50 *мг/кг* изменений со стороны мочеотделения, по сравнению с контрольными опытами, не отмечалось. Следовательно, наиболее эффективная доза суммы флавоноидов — 30 *мг/кг* веса животного.

Для определения действия суммы флавоноидов на желчеотделение было поставлено три серии опытов. Исследования проводились на крысах весом 280—360 *г*. Животным под уретановым наркозом в эпигастральной области по белой линии живота производился разрез, вскрывалась брюшная полость и в желчный проток вставлялась специальная канюля, через которую желчь оттекала в стаканчик. Количество оттекающей желчи каждые 15 мин. в течение часа измерялось перед и после введения препарата. Препарат

Таблица 1. **Влияние водной нагрузки на диурез крыс (средние данные контрольных опытов)**

Серия*	Количество выделенной мочи (в *мл*) за каждый час					Итого за 5 часов
	1-й	2-й	3-й	4-й	5-й	
1-я	4,2	3,1	2,2	2,9	2,7	5,5
2-я	3,0	2,8	2,6	2,6	1,3	6,9
3-я	3,3	3,0	2,5	2,5	2,5	10,5

* В табл. 1 и 2 в каждой серии по 35 животных.

Таблица 2. **Действие суммы флавоноидов молочая степного на диурез**

Серия	Доза *мг/кг*	Количество выделенной мочи (в *мл*) за каждый час					Итого за 5 часов
		1-й	2-й	3-й	4-й	5-й	
1-я	10	2,7	3,6	2,5	3,6	2,2	6,8
2-я	30	3,7	2,8	2,2	2,0	1,5	8,8
3-я	50	3,3	3,0	2,5	2,5	2,5	10,5

вводился животным внутридуоденально в дозах 30, 50 и 70 *мг/кг* веса.

После введения суммы флавоноидов в дозе 30 *мг/кг* у всех животных за один час в норме выделялось желчи 0,49 *мл,* тогда как за то же время после введения препарата количество выделяемой желчи увеличивалось на 37%; аналогичный эффект был получен и при введении 50 *мг/кг* — желчи выделялось на 73% больше, чем в норме.

При введении суммы флавоноидов в дозе 70 *мг/кг* также отмечалось увеличение количества желчи, но оно было меньшим, чем от доз 30 и 50 *мг/кг.*

Полученный результат свидетельствует о том, что сумма флавоноидов молочая степного усиливает желчеотделительную функцию печени.

ФАРМАКОДИНАМИКА БУТАМИДА

Г. К. Дейнека. Харьков

Нами была поставлена задача выяснить диапазон и продолжительность сахароснижающего действия бутамида, изучить кумулятивные свойства, токсичность препарата, влияние его на сердечно-сосудистую систему, гладкую мускулатуру кишечника, матки и функцию яичников, поскольку эти вопросы не освещены в литературе.

Сахароснижающее действие бутамида изучалось на 55 половозрелых здоровых кроликах-самцах весом 1,8—2,2 *кг* в хронических

опытах. Бутамид вводили перорально в дозах 0,01, 0,05, 0,1; 0,25, 0,5 и 1,0 *г* на 1 *кг* веса. Уровень сахара в крови определяли (по Хагедорну и Иенсену) до и после введения препарата через 1, 3, 6, 12, 24, 30, 48, 72, 96 и 120 часов.

В связи с тем, что в первые 1—30 часов опыта кроликам корма не давали и до начала опыта животные не получали пищи в течение 18 часов, мы провели контрольные исследования с целью выяснения колебания уровня сахара крови во время голодания.

Полученные результаты подвергались статистической обработке.

Содержание сахара в крови контрольных животных снизилось по сравнению с исходным уровнем максимально на 14 *мг*% (со 110 до 96 *мг*%). За 30 часов опыта снижение содержания сахара в крови в среднем составляло 6%.

Бутамид в дозе 0,01 *г/кг* не оказывал существенного влияния на уровень сахара в крови, так как отмеченное понижение было приблизительно таким же, как и у контрольных животных: от дозы 0,05 *г/кг* максимальное снижение сахара крови составляло 39 *мг*%; от 0,1 *г/кг*—31 *мг*%; от 0,25 *г/кг* —50 *мг*%. С увеличением дозы бутамида степень и длительность действия возрастала — от дозы 0,5 *г/кг* содержание сахара крови максимально понизилось на 12-м часу опыта на 54 *мг*%, что составляло в среднем 32% и было сниженным в течение 30 часов. Дальнейшее повышение дозы не сопровождалось усилением гипогликемического эффекта и проявлялось токсическим действием.

Снижение уровня сахара в крови в большинстве случаев отмечалось уже через час после введения бутамида и развивалось постепенно в последующие 30 часов опыта. Наиболее низкий его уровень под влиянием различных доз препарата наблюдался на 12-м часу опыта, затем он постепенно возвращался до исходной величины, достигая ее после 30 часов опыта.

Эффективные дозы бутамида находятся в диапазоне от 0,05 до 0,5 *г/кг*. Доза 1 *г/кг* для кроликов токсична.

Кумулятивные свойства бутамида изучали следующим образом: устанавливали исходный уровень сахара крови, затем вводили препарат в дозе 0,5 *г/кг* веса кролика ежедневно в течение 6 дней. Концентрацию сахара в крови исследовали ежедневно через 6 и 24 часа после введения препарата и после прекращения его введения еще в течение 3 дней.

Полученные данные показывают, что при длительном ежедневном применении бутамида снижение содержания сахара в крови такое же, как и после однократного введения препарата. После прекращения введения вещества уровень сахара крови находился

в пределах исходных величин. Это свидетельствует о том, что бутамид кумулятивными свойствами не обладает.

Токсичность бутамида определяли на белых мышах-самцах весом 18—22 *г* в острых и хронических опытах.

Бутамид вводили перорально двум группам мышей: первой — по 10, второй — по 20 *мг* в течение 30 дней. Гибель животных этих групп была приблизительно одинаковая — около 10%.

При пероральном введении бутамида ЛД, вычисленная по Литчфилду и Уилкоксону, составляла 2500 (2380—2650) *мг/кг;* при подкожном —1500 (1420—1600) *мг/кг,* при внутрибрюшинном —1150 (1030—1320) *мг/кг.*

Выяснение действия бутамида на сердечно-сосудистую систему проводили на кроликах, у которых определяли — артериальное давление, деятельность изолированного сердца, сердца in situ.

Бутамид в виде натриевой соли при внутривенном введении в дозах 0,01—0,2 *г/кг* оказывал слабое действие либо не влиял на артериальное давление животных. В концентрациях от 10^{-5} до $5 \cdot 10^{-3}$ он не сказывался на деятельности изолированного сердца; в разведении 10^{-3} и $5 \cdot 10^{-2}$ обусловливал отрицательное инотропное и хронотропное действие ($p<0,05$).

При внутривенном введении в дозах 0,002—0,2 *г/кг* веса бутамид на работу сердца in situ (по методу Данилевского и Приходьковой) влияния не оказывал ($p>0,05$).

Действие бутамида в концентрациях от 10^{-5} до 10^{-3} на сосуды внутренних органов (почки) изучали по методу Закусова и на периферические сосуды (уха) — по методу Кравкова—Писемского. Препарат в разведениях 10^{-5}, $5 \cdot 10^{-4}$, 10^{-3} вызывал сужение сосудов почки и уха ($p<0,05$).

В опытах на изолированном отрезке кишечника и матки (метод Магнуса) бутамид в больших концентрациях ($5 \cdot 10^{-3}$, 10^{-3}) вызывал уменьшение амплитуды сокращений мускулатуры кишечника и матки, а также повышение их тонуса ($p<0,05$).

Действие бутамида на функцию яичников изучали на половозрелых белых мышах. Количество течек у нормальных мышей, а также у животных, получавших бутамид в дозе 10 и 20 *мг* в течение 30 дней, было приблизительно одинаковое.

Таким образом, бутамид малотоксичен, обладает широким диапазоном гипогликемического действия, в больших дозах оказывает слабое угнетающее действие на сердечно-сосудистую систему; тонизирует гладкую мускулатуру кишечника и матки и не влияет на функцию яичников.

ИССЛЕДОВАНИЕ ЭСТРОГЕННЫХ СВОЙСТВ ПРОИЗВОДНЫХ ТРИПАРАОКСИФЕНИЛЭТИЛЕНА

М. М. Козополянская. Харьков

В Харьковском институте эндокринологии и химии гормонов Л. Н. Воловельским и В. Г. Хухрянским получен ряд производных трипараоксифенилэтилена, представляющих собой эфиры органических кислот и их галоидозамещенные.

Задачей наших исследований явилось выявление эстрогенных свойств этих соединений.

Эстрогенная активность и длительность действия препаратов, которые вводились подкожно в виде масляного раствора, определялись биологическим методом с помощью теста Аллен—Дойзи. Исследование производилось на кастрированных крысах-самках через 1—2 месяца после овариоэктомии.

Для выявления эстрогенных свойств и длительности действия эти соединения применялись однократно в дозе 1 *мг* на крысу. При определении единицы действия (ЕД) испытуемые вещества вводились в общем объеме, равном 1 *мл* масляного раствора четырехкратно: в первый день — один раз, а на второй — три раза по 0,25 *мл*.

Исследование влагалищных мазков начиналось на второй день после применения испытуемых веществ. К активным веществам относились те соединения, которые обусловливали появление течки у овариоэктомированных крыс не менее чем в 70% случаев.

Всего для проведения настоящей работы использовано 500 кастрированных крыс-самок.

Исследовано 50 соединений, которые в зависимости от вида органических кислот были разделены на 4 группы: 1) эфиры алифатических кислот (уксусной, пропионовой, масляной, капроновой, энантовой, каприловой, стеариновой и монохлоруксусной) и их галоидозамещенные; 2) эфиры ароматических кислот (бензойной, анисовой) и их галоидозамещенные; 3) эфиры жирно-ароматических кислот (фенилуксусной, феноксиуксусной и фенилэтилуксусной) и их галоидозамещенные; 4) эфиры стероидных кислот (ацетоксилитохолевой, диацетоксидезоксихолевой и триацетоксихолевой) и их галоидозамещенные.

Исследования показали, что трипараоксифенилэтилен обладает слабыми эстрогенными свойствами, так как введение его в дозе 1 *мг* обусловливало появление течки только у 50% кастрированных крыс в течение дня.

Среди соединений первой группы (эфиров алифатических кислот) эстрогенные свойства были обнаружены у эфиров уксусной, пропионовой, масляной и монохлоруксусной кислот. Наиболее активным из них оказался эфир пропионовой кислоты, вызывающий

течку у овариоэктомированных крыс на протяжении 7 дней и имеющей ЕД, равную 0,05 *мг* на животное. Менее активными оказались эфиры уксусной и монохлоруксусной кислот, которые обусловливали течку у 80—90% животных в течение 1—2 дней. Эфир масляной кислоты вызывал течку у 80—90% овариоэктомированных крыс на протяжении 2 дней, но у 10—30% животных она длилась до 25 дней. Остальные четыре эфира этой группы оказались неактивными.

Эфиры второй и четвертой групп, то есть ароматических и стероидных кислот, не обладали эстрогенными свойствами.

Среди соединений жирно-ароматических кислот незначительные эстрогенные свойства отмечались у эфира фенилуксусной кислоты — он способствовал появлению течки у 70% кастрированных крыс на протяжении одного дня.

Введение хлора в молекулу эфиров трипараоксифенилэтилена и органических кислот усиливало и удлиняло эстрогенное действие этих веществ.

Почти все хлорзамещенные эфиры алифатических кислот, кроме эфира энантовой кислоты, обладали эстрогенными свойствами. Наиболее пролонгированное действие отмечалось у эфиров пропионовой, масляной и капроновой кислот, которые вызывали появление течки в 70—100% случаев на протяжении 9—14 дней, а у 20—50% животных течка длилась до 25—46 дней.

Наибольшая эстрогенная активность была выявлена у хлорзамещенного эфира пропионовой кислоты. Его ЕД была равна 0,045 *мг* на животное. Хлорзамещенные эфиры масляной и капроновой кислот имели слабую эстрогенную активность (их ЕД равны соответственно 0,2 и 0,25 *мг* на животное). У остальных хлорзамещенных эфиров алифатических кислот (уксусной, каприловой и стеариновой) длительность эстрогенного действия увеличилась на 1—3 дня.

Среди хлорзамещенных эфиров ароматических и стероидных кислот были обнаружены незначительные эстрогенные свойства у эфиров анисовой и диацетоксихолевой кислот. Эти вещества вызывали течку в 70—80% случаев в течение 1—2 дней.

Введение хлора в молекулу эфиров жирно-ароматических кислот обусловило появление слабых эстрогенных свойств у эфира феноксиуксусной кислоты.

У бромзамещенных эфиров эстрогенные свойства были выражены слабо, так как введение брома в молекулу эфиров не удлиняло и не увеличивало эстрогенного действия испытанных соединений, кроме эфиров уксусной, каприловой, и феноксиуксусной кислот, эффект которых увеличивался на один день.

Таким образом, из исследованных нами производных трипара-оксифенилэтилена обращают на себя внимание эфир и его хлорзамещенное пропионовой кислоты, которые по своей эстрогенной активности приближаются к хлортрианизену.

ИЗУЧЕНИЕ ТОКСИЧНОСТИ НЕКОТОРЫХ ВИТАМИННЫХ ПРЕПАРАТОВ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Г. Н. Липкан. Киев

Витамины относятся к всесторонне изученным соединениям, однако в доступной нам литературе мы встретили лишь единичные работы, касающиеся изучения токсичности этих биологически активных веществ (А. М. Тимофеева, Г. А. Цофина, 1943; Я. Б. Максимович, 1963; Ю. М. Островский и соавт., 1968; Winter и соавт., 1967).

Нами изучена токсичность в острых опытах некоторых водорастворимых витаминов группы В, аскорбиновой кислоты, препарата витамина Р — рутина и галаскорбина, обладающего С- и Р-витаминной активностью. Опыты проведены на белых крысах, находившихся на обычном рационе вивария. Токсичность определяли при помощи метода пробит-анализа, предложенного Литчфильдом и Вилкоксоном (М. Л. Беленький, 1959). Во всех опытах определяли дозу витаминов, вызывающую гибель всех подопытных животных, и величину дозы, не вызывающей гибели. Для испытания каждой дозы брали 5 животных. Растворы препаратов готовили непосредственно перед введением на дистиллированной воде. Плохо растворимые вещества вводили в виде взвеси. Гибель животных учитывали в течение 2—3 дней. Полученные данные отражены в табл. 1 и 2.

Из всех изученных нами препаратов относительно высокой токсичностью обладает витамин B_1 и фолиевая кислота при внутрибрюшинном введении. Фосфорилированная форма тиамина — кокарбоксилаза в условиях опыта примерно в 5 раз менее токсична, чем сам витамин B_1.

В клинической практике все более широко используется фармакодинамическое действие витаминных препаратов. Однако повышенные дозы витаминов часто применяются без достаточных экспериментальных обоснований, исходя из эмпирических наблюдений и выводов, причем встречаются лишь единичные попытки каким-либо образом обосновать возможность применения повышенных доз витаминов с терапевтической целью. З. И. Малкин

Таблица 1. **Острая токсичность витаминных препаратов при однократном внутрибрюшинном введении крысам** (*мг/кг*)

Препарат	Максимально переносимая доза ($ЛД_0$)	$ЛД_{16}$	$ЛД_{50}$ и ее доверительные границы при р=0,05	$ЛД_{84}$	Абсолютно смертельная доза ($ЛД_{100}$)
Витамин B_1 (тиамин)	300	335	390 (342 ÷ 445)	475	500
Кокарбоксилаза	1600	1655	1955 (1746 ÷ 2190)	2300	2300
Витамин B_2 (рибофлавин)	3000	—	>4000	—	—
Никотиновая кислота	700	820	1080 (900 ÷ 1296)	1400	1500
Витамин B_6 (пиридоксин)	1600	1675	1925 (1750 ÷ 2118)	2195	2200
Фолиевая кислота	500	610	720 (600 ÷ 864)	850	900
Оротовая кислота	1500	1875	2200 (1880 ÷ 2574)	2675	3000
Аскорбиновая кислота	2100	2200	2499 (2251 ÷ 2774)	2810	3000
Рутин	15 000	—	>20 000	—	—
Галаскорбин	2800	2850	31200 (2943 ÷ 3307)	3450	3500

(1952) считает, что для получения фармакодинамического эффекта витаминных препаратов необходимо применять дозы, в 10—20 раз больше физиологических, отражающих потребность человека в этих витаминах. Если исходить из физиологических норм суточной потребности человека в витаминах, утвержденных в 1960 г. Министерством здравоохранения СССР (Н. С. Ярусова, 1961), и вышеприведенного принципа расчета доз витаминных препаратов, обладающих фармакодинамическим эффектом, то для человека со средним весом 70 *кг* лечебные дозы находятся в пределах 20—60 *мг* для витамина B_1, 25—70 *мг* — для витамина B_2, 1000—2400 *мг* — для витамина С, 150—500 *мг* — для никотиновой кислоты, 20—40 *мг* — для витамина B_6. По П. И. Шилову и

Таблица 2. **Острая токсичность витаминных препаратов при однократном подкожном введении крысам** (*мг/кг*)

Препарат	Максимально переносимая доза ($ЛД_0$)	$ЛД_{16}$	$ЛД_{50}$ и ее доверительные границы при р=0,05	$ЛД_{84}$	Абсолютно смертельная доза ($ЛД_{100}$)
Витамин B_1 (тиамин)	700	760	840 (785 ÷ 899)	930	1000
Кокарбоксилаза	4000	4250	4650 (4346 ÷ 4976)	5170	5200
Витамин B_2 (рибофлавин)	5000	—	8000	—	—
Никотиновая кислота	2000	2050	2550 (2179 ÷ 2984)	3125	3200
Витамин B_6 (пиридоксин)	2600	2750	3130 (2653 ÷ 3693)	3600	3800
Фолиевая кислота	3200	3250	3550 (3318 ÷ 3799)	3950	4000
Оротовая кислота	3000	3300	3990 (3500 ÷ 4549)	4750	5000
Аскорбиновая кислота	3500	3850	4100 (3832 ÷ 4387)	4400	4500
Рутин	25000	—	30000	—	—
Галаскорбин	3800	4050	4320 (4037 ÷ 4622)	4650	4800

Т. И. Яковлеву (1964), предположительная потребность в фолиевой кислоте — 1—2 *мг* и в витамине Р—50 *мг*, следовательно, терапевтические дозы этих витаминов составляют соответственно 10—40 и 500—1000 *мг*. Сравнивая полученные данные с приведенными выше, следует отметить, что терапевтические дозы витаминов значительно меньше их токсических доз. Так, для витамина B_1 максимальная терапевтическая доза (1 *мг/кг* веса) составляет всего около 0,3% от $ЛД_{50}$, полученной в эксперименте, для витамина B_2—0,025%, никотиновой кислоты — 0,65%, витамина С—1,37%, витамина B_6—0,029%, фолиевой кислоты — 0,079%, галаскорбина — 0,45%, рутина — 0,07%. При расчетах этих цифр мы пользовались $ЛД_{50}$ витаминов при их внутрибрюшинном введении. Если принять даже максимальные количества витаминов, оказывающие фармакодинамическое действие, за среднеэффективную дозу, терапевтический коэффициент (отношение среднесмертельной дозы к среднеэффективной) будет во всех случаях превышать 100 (за исключением аскорбиновой кислоты), что свидетельствует о большой широте терапевтического действия витаминов. Кроме того, эти данные указывают на возможность применения витаминов с терапевтической целью в больших дозах.

Для того, чтобы установить оптимальные количества витаминов для применения их с терапевтической целью, прежде всего необходимо биологическое изучение действия повышенных доз этих препаратов. Целесообразно исследовать влияние значительных доз витаминов на течение различных патологических процессов в организме, вызываемых экстремальными воздействиями. В этом отношении показательны работы итальянских ученых. В опытах на собаках Barusco и соавт. (1968) сделали вывод о пригодности тиамина и его монофосфорного эфира, обладающих в высоких дозировках наркотическим действием, для нейролептанальгезии. Manami и сотр. (1968) вводили тиамин внутривенно в дозе до 250 *мг/кг* больным во время наркоза внутривенно и здоровым испытуемым — до 350 *мг/кг*. Sauly и сотр. (1968) вводили внутривенно тиамин в среднем 20 *г* на человека в 10% растворе с добавлением 0,6 *г* тиопентала. По данным Violani и соавт. (1968), через 20 часов после введения 12—13 *г* тиамина последний в крови не обнаруживается.

По нашим данным, используемые итальянскими исследователями дозы тиамина находятся в зоне токсического действия и могут вызывать значительные побочные эффекты.

Применение в анестезиологии тиамина, обладающего значительной токсичностью, указывает на возможность повышения терапевтических дозировок других, менее токсичных витаминных

препаратов в зоне их нетоксического фармакодинамического действия. Однако использование повышенных доз витаминных препаратов должно быть всесторонне обосновано.

ВЛИЯНИЕ ТОФРАНИЛА НА ВЫДЕЛЕНИЕ АСКОРБИНОВОЙ КИСЛОТЫ С МОЧОЙ У КРЫС

В. М. Лелюх. Киев

Известно, что барбитураты, как активаторы микросомальных ферментов, метаболизирующих лекарства в печени, увеличивают выделение аскорбиновой кислоты с мочой у крыс (Klinger, Ankermann, 1965; Klinger, Kramer, 1965).

В связи с этим мы решили выяснить, как будет влиять тофранил (имипрамин), известный как ингибитор микросомальных факторов (Kato и соавт., 1963), на выделение этого витамина у взрослых и старых животных.

Исследование выполнено на 32 взрослых и старых нелинейных белых крысах, которым в течение 10 дней вводили перорально с помощью зонда тофранил в дозах 40 и 100 *мг/кг* веса. В качестве контроля служили животные, которым вводили соответствующий объем изотонического раствора поваренной соли. Суточную мочу собирали в темную стеклянную посуду, в которую предварительно наливали по 1 *мл* 4% раствора трихлоруксусной кислоты. Содержание аскорбиновой кислоты в моче определяли на 11-е сутки по методу Нейтельсона (1961) с использованием ФЭК-56 М.

Цифровые данные обработаны методом вариационной статистики с использованием критерия Стьюдента и приведены в таблице.

Влияние тофранила, вводимого в дозах 40 и 100 *мг/кг* в течение 10 дней, на выделение аскорбиновой кислоты с мочой у взрослых и старых крыс

Группа крыс и их возраст	Количество животных	Выделение аскорбиновой кислоты в *мг*/100 *г* веса за 24 часа (M±m)	p
Контрольные взрослые крысы (15 мес.)	4	0,347±0,0636	—
Крысы (15 мес.), получавшие тофранил в дозе 40 *мг/кг*	7	0,474±0,1680	>0,05
Крысы (15 мес.), получавшие тофранил в дозе 100 *мг/кг*	4	0,175±0,1130	>0,05
Контрольные старые крысы (26 мес.)	4	0,309±0,0174	—
Крысы (26 мес.), получавшие тофранил в дозе 40 *мг/кг*	7	0,504±0,0685	<0,05

Опыты показали, что старые крысы выделяют несколько меньшее количество аскорбиновой кислоты с мочой в расчете на 100 *г* веса, чем взрослые ($p<0,05$).

Тофранил в дозе 40 *мг/кг* увеличивает суточное выделение аскорбиновой кислоты как у взрослых, так и у старых ($p<0,05$) крыс.

Более высокая доза тофранила (100 *мг/кг*) снижала этот показатель у взрослых крыс, что, по-видимому, свидетельствует о повреждении механизма синтеза аскорбиновой кислоты, поскольку все 6 старых крыс от этой дозы тофранила погибли. Вероятно, возможность использования этого механизма при детоксикации лекарств не беспредельна. Remmer и соавт. (1963), Klinger, Koch (1965) также наблюдали уменьшение выделения аскорбиновой кислоты при применении токсических доз лекарственных веществ, которые в оптимальных количествах усиливали биосинтез этого витамина.

Приведенные нами данные свидетельствуют, что тофранил в умеренных дозах, так же как и барбитураты, вызывает усиление выделения аскорбиновой кислоты с мочой у крыс. Следовательно, принципиальных различий в действии фенобарбитала и тофранила на синтез и выделение аскорбиновой кислоты не существует. Известно, что сочетанное применение фенобарбитала с гексеналом вызывает аддитивный эффект. Тофранил, который относится к антидепрессантам и является фармакологическим антагонистом гексенала, не может вызвать аддитивный эффект: он потенцирует гексеналовый наркоз за счет угнетения активности микросомальных ферментов печени. Несмотря на существенное различие в фармакодинамике фенобарбитала и тофранила и антагонистическом их влиянии на ЦНС, оба они увеличивают продолжительность гексеналового наркоза. В дальнейшем (очевидно, после разрушения этих препаратов и выделения продуктов их распада) в организме остается «след»— их однонаправленное (индуцирующее) последействие.

Приведенные соображения, очевидно, согласуются с представлением М. Г. Севаг и С. Дж. де Курси (1970) о лекарствах как катализаторах с бифункциональной ролью: положительной и отрицательной. Согласно этому представлению, токсин или лекарство, действующие как положительные катализаторы, независимо от того, обладают они повреждающим действием или нет, побуждают организм к защитным реакциям. Однако в летальных концентрациях эти же вещества, действующие теперь деструктивно как отрицательные катализаторы, лишают организм возможности создавать «защитный антитоксический иммунитет».

По данным Hele (1963), препараты типа имипрамина (тофранил) при pH 5 образуют нерастворимые комплексы с полифосфатами, в том числе и с нуклеиновыми кислотами, и ведут к выраженной стабилизации двойной спирали ДНК. Возможно, с этим связан механизм ингибирующего действия тофранила.

Полученные нами данные о повышении выделения аскорбиновой кислоты с мочой у крыс коррелируют с данными об усилении толерантности к гексеналу под влиянием премедикации тофранилом.

Таким образом, результаты проведенных исследований свидетельствуют, что старые крысы выделяют меньше аскорбиновой кислоты с мочой по сравнению со взрослыми животными в расчете на 100 *г* веса.

Тофранил в дозе 40 *мг/кг* увеличивает выделение аскорбиновой кислоты с мочой как у взрослых, так и у старых крыс, а в дозе 100 *мг/кг* снижает выделение аскорбиновой кислоты с мочой у взрослых и вызывает гибель старых крыс.

Наши данные свидетельствуют о двухфазном действии (индуцирующем и ингибирующем в зависимости от введенной дозы) тофранила на микросомальные ферменты, метаболизирующие лекарства в печени.

СОСТОЯНИЕ РЕТРАКЦИИ КРОВЯНОГО СГУСТКА ПРИ ДЛИТЕЛЬНОМ ИНКОРПОРИРОВАННОМ ОБЛУЧЕНИИ J^{131}

Н. К. Майданник. Киев

С целью выяснения вопроса о состоянии ретракции кровяного сгустка при длительном инкорпорированном облучении радиоактивным йодом проведено 4 серии опытов на кроликах обоего пола весом 2—3 *кг*, которым внутрижелудочно вводился радиоактивный йод в виде соединения NaJ^{131}.

Кроликам I группы J^{131} вводили из расчета 1 *мккюри/кг* веса (в 0,5 *мл* физиологического раствора) раз в три дня на протяжении 20 дней. Кролики II, III, IV групп получали J^{131} в те же сроки, но из расчета соответственно 5, 10 и 15 *мккюри/кг* веса. Всего обследовано 77 кроликов. У животных определялись: ретракция кровяного сгустка (по Макфарлану), количество тромбоцитов (по методу Фонио в модификации Даштаянца), содержание фибриногена (по Бидвеллу). Эти показатели исследовались

до и после введения радиойода. С целью определения достоверности критериев, характеризующих полученные данные, они были изучены у 18 контрольных кроликов.

Анализ полученных результатов свидетельствует о том, что снижение процесса ретракции кровяного сгустка отмечалось только в III и IV группах опытов. Параллельно у этих животных уменьшалось количество тромбоцитов. Причем, если в первых двух группах опытов эти изменения были незначительными, то в III группе количество тромбоцитов уменьшилось в среднем на 80 тыс., а в IV — на 130 тыс. Однако количество тромбоцитов у кроликов оставалось высоким и колебалось в пределах нижней границы нормы.

Следовательно, есть основание утверждать, что при довольно высоком уровне тромбоцитов в крови кроликов происходит снижение степени ретракции кровяного сгустка.

Это обстоятельство может свидетельствовать либо о появлении в крови животных к концу опыта значительного количества тромбоцитов со слабо выраженной ретрактильной способностью, либо о снижении степени ретракции, обусловленном другими причинами, не связанными с функциональным состоянием тромбоцитов.

Следует отметить, что наряду с уменьшением степени ретракции кровяного сгустка и количества тромбоцитов к концу опыта уменьшалась также концентрация фибриногена в среднем на 15% ($p<0,05$). В первых двух группах опытов этой закономерности мы не наблюдали.

Таким образом, представленные данные позволяют сделать вывод о том, что нарушение процесса ретракции, наблюдаемое при длительном инкорпорированном облучении J^{131}, объясняется не только изменением количества и качества тромбоцитов, но и другими факторами, ответственными за механизм тромбообразования.

РАДИОИЗОТОПНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПАРЦИАЛЬНЫХ ФУНКЦИЙ ПОЧЕК ПОД ВЛИЯНИЕМ ПРЕДНИЗОЛОНА

В. А. Романенко, Н. И. Москаленко. Киев

Учитывая противоречивость клинических данных и ограниченное количество экспериментальных работ по использованию глюкокортикоидов в нефрологии, мы решили изучить парциальные

функции почек у животных под влиянием однократного введения преднизолона.

В опытах использовано 14 интактных кроликов породы шиншилла весом от 2 до 2,5 *кг*. Всего проведено 86 исследований. Парциальные функции почек изучались в фазе максимального диуреза (через 1—2 часа после внутривенного введения 1 *мг/кг* веса преднизолона).

Клубочковая фильтрация определялась по клиренсу ДТПА-Ув-169 и эндогенного креатинина. О канальцевой секреции судили по ренограмме с J^{131}-гиппураном, ренальный клиренс которого соответствует эффективному почечному плазмотоку. Почечный кровоток определяли с учетом показателя гематокрита. Гиппуран-J^{131} и ДТПА-Ув-169 вводились в краевую вену уха по 1 *мккюри/кг.* Для поддержания диуреза на достаточном уровне кроликам за 1—1,5 часа до исследования перорально вводилась теплая вода (1% от веса животного).

Исследования проводились на трехканальной венгерской радиодиагностической установке «ГАММА», два сцинтилляционных датчика которой устанавливались над почками, а третий — над областью сердца. Расчет клубочковой фильтрации по ДТПА и почечного кровотока по гиппурану производили по формулам с использованием прекардиальной кривой и радиоактивности проб крови и мочи (В. Х. Френкель, 1968; Р. Б. Минкин, и соавт., 1970; Rösler, 1967; Garnett и соавт., 1967). Кровь для радиометрии брали из вен уха, мочу — катетеризацией мочевого пузыря. Радиометрия проб производилась в сцинтилляционном колодезном счетчике. По данным минутного диуреза и клубочковой фильтрации рассчитывали процент реабсорбированного фильтрата. Эндогенный креатинин в плазме и моче определялся по методу Поппера и соавт. (1937).

Клубочковая фильтрация по ДТПА-Ув-169 в норме у кроликов колеблется от 8,2 до 30,0 *мл/мин,* составляя в среднем $11{,}20 \pm 1{,}78$, а по эндогенному креатинину — от 8,10 до 35,1 *мл/мин* (в среднем $11{,}6 \pm 2{,}14$). Отношение клиренса ДТПА-Ув-169 к клиренсу эндогенного креатинина составляет 0,97. Процент реабсорбированного фильтрата находится в пределах 97%, а по креатинину — 96,7%. Показатели ренограммы с J^{131}-гиппураном следующие: время максимального накопления изотопа в почках 3,5—5 мин. ($4{,}25 \pm 0{,}12$), полувыведение активности — 7—12 мин. ($9{,}5 \pm 0{,}39$); время полуочищения крови — 5—8 мин. ($6{,}5 \pm 0{,}23$). Величина почечного кровотока находится в пределах 36,7—98,2 *мл/мин* ($66{,}0 \pm 4{,}88$).

Полученные данные в основном согласуются с имеющимися в литературе (А. И. Вышатина, 1954; А. Г. Глухерев, 1961; О. Н. Ефимов и соавт., 1971; Spirstein, 1952).

После однократной инъекции преднизолона отмечается достоверное повышение тубулярной секреции ($p < 0{,}001$), что отражалось на радиоизотопных ренограммах в виде уменьшения времени максимального накопления J^{131}-гиппурана почками и сокращения периода полувыведения его. Так же достоверно повышался и эффективный почечный кровоток ($p < 0{,}02$).

Результаты исследования фильтрационной способности почек методом клиренса ДТПА-Ув-169 и эндогенного креатинина свидетельствуют, что в фазе максимального диуреза клубочковая фильтрация возрастала достоверно ($p<0{,}05$). Одновременно с этим отмечено еще более достоверное ($p<0{,}001$) снижение канальцевой реабсорбции. Фильтрационная фракция под влиянием преднизолона почти не изменялась (0,17 до введения преднизолона, 0,18 — после введения).

Таким образом, диуретическое действие преднизолона, по-видимому, в большей степени связано с тубулярными механизмами реабсорбции, чем с повышением фильтрационной способности клубочков.

ВЛИЯНИЕ ДЕКАМЕВИТА, ГЕРОТОНА И ПЕНТОКСИЛА НА ЗАЖИВЛЕНИЕ ЛИНЕЙНЫХ КОЖНЫХ РАН У СТАРЫХ КРЫС

В. И. Западнюк, К. М. Фенчин. Киев

Отмечающийся за последние годы демографический сдвиг в сторону «постарения населения» (Н. Н. Сачук, 1969) заметно отражается на росте удельного веса пациентов пожилого и старческого возраста (Д. П. Чухриенко и др., 1965).

Существенные возрастные изменения в организме (Д. Ф. Чеботарев, 1969) и снижение регенераторной способности в процессе старения являются одной из причин серьезных послеоперационных осложнений (М. С. Архангельская-Левина, 1964). Учитывая данные (В. И. Западнюк, 1968, 1970; Д. Ф. Чеботарев, В. И. Западнюк и Л. П. Купраш, 1971) о том, что поливитаминно-аминокислотные («гериатрические») препараты оказывают выраженное терапевтическое действие, мы решили проверить предположение о целесообразности использования их в период предоперационной подготовки. Очевидно, «гериатрические» препараты, корригирующие возрастные нарушения обмена веществ, устраняющие функциональные изменения внутренних органов, нормализующие реактивность организма и повышающие его защитно-приспособительные механизмы, могут способствовать восстановлению и усилению регенерационного потенциала и предотвращать послеоперационные осложнения у больных пожилого возраста.

Прямыми доказательствами влияния «гериатрических» препаратов на процессы регенерации мы не располагали, что и послужило основанием для настоящих исследований.

В опытах на старых паспортизированных крысах мы изучили влияние на заживление линейных кожных ран следующих препаратов: декамевита-1 и декамевита-2, примененных одновременно, декамевита-2, геротона и пентоксила.

Декамевит выпускается в таблетках двух видов: декамевит-1 содержит метионин, витамины А, Е, Р, B_1, B_2, Bc, B_6, (желтая таблетка), декамевит-2 включает витамины С, РР и B_{12} (оранжевая таблетка).

Геротон содержит метионин, глютаминовую кислоту, биодозы меди, калия, инозита и витамины А, Е, С, B_1, B_2, B_3, B_6, B_{12}, B_{15}, B_c, РР и Р в физиологически сбалансированных количествах (В. И. Западнюк, 1968).

Для сравнения эффективности влияния поливитаминных препаратов на процессы регенерации с общепризнанным стимулятором регенерации мы брали пентоксил в дозах, которые применялись на крысах (Н. В. Лазарев, 1969; В. И. Русаков, 1969).

Опыты проведены на 105 паспортизированных крысах в возрасте 20—21 месяца. Животные были распределены на 4 группы по 15 крыс в каждой. Животные всех групп на протяжении 7 дней до операции получали перорально один из препаратов в следующих дозировках: декамевит-1 и декамевит-2, примененные одновременно, и декамевит-2 из расчета 200 *мг/кг* аскорбиновой кислоты, входящей в состав препаратов; геронтон из расчета 75 *мг/кг* аскорбиновой кислоты и пентоксил — 50 *мг/кг*. Препараты вводили один раз в сутки.

После указанной предоперационной подготовки у наркотизированных крыс (2% раствор гексенала внутрибрюшинно в дозе 60 *мг/кг*) на выстриженном и обработанном спиртом и йодом участке спины слева от позвоночника параллельно ему наносили линейные раны. Раны длиной 3 *см* наносили скальпелем через все слои кожи с ушиванием их двумя шелковыми швами, разделяющими раны на 3 равные сектора. Раны оставались открытыми. Испытуемые препараты продолжали вводить на протяжении 7 дней с момента операции. После прекращения введения препаратов, т. е. спустя 2 недели от начала их введения, справа от позвоночника наносили вторую такую же рану.

Проверку биомеханической прочности сращения среднего сектора раны проводили на 4-е сутки после нанесения первой и второй ран. При помощи ранотензиометра конструкции К. М. Фенчина (авторское свидетельство 1 672 577 от 22/VII 1971) измеряли локальную силу сращения (в миллиметрах ртутного столба на 1 *см*^{2}) линейной раны.

Полученные данные сравнивали с результатами измерений у контрольных (интактных) крыс трех возрастных групп: молодых (4—5 месяцев), взрослых (11—12 месяцев) и старых (20—21 месяц), которым наносили аналогичные раны и производили измерения прочности заживления их в те же сроки.

Проведенные исследования показали, что у контрольных животных на 4-е сутки после нанесения первой раны сила сращения составила: у молодых крыс — 74,1±2,4 *мм/см²*, у взрослых — 72,2±3,2 *мм/см²* и у старых — 68,1±1,9 *мм/см²*.

Измерения на 4-е сутки после нанесения первой раны показали, что в группах подопытных старых крыс, получавших одновременно декамевит-1 и декамевит-2, сила сращения ран равнялась 88,8±4,0 *мм/см²*, получавших декамевит-2 — 76,4±3,2 *мм/см²*, геротон — 78,8±4,4 *мм/см²* и пентоксил — 74,0±4,0 *мм/см²*.

Сравнение этих показателей с данными, полученными в контроле у старых животных, свидетельствует о заметном улучшении регенерационной способности и увеличении прочности сращения ран: под влиянием декамевита (1+2) — на 30,4%, под влиянием геротона — на 15,7%, под влиянием декамевита-2 — на 12,2% и под влиянием пентоксила — на 8,7%.

Данные, подтверждающие вышеописанные, получены также при измерении биомеханической прочности сращения повторных ран, нанесенных животным опытных групп спустя 7 суток после первой операции. На 4-е сутки после нанесения второй раны сила сращения составила у старых крыс, получавших декамевит (1+2) — 81,5±2,1 *мм/см²*, декамевит-2 — 78,3±2,8 *мм/см²*, геронтон — 75,1±1,5 *мм/см²*, пентоксил — 71,4±2,4 *мм/см²*.

У старых контрольных животных на 4-е сутки после нанесения второй раны прочность заживления равнялась 58,3±3,5 *мм/см²*. Таким образом, сила сращения ран подопытных животных превосходила эти же показатели контрольной группы: на 39,8% — под влиянием декамевита, на 34,3% — под влиянием декамевита-2, на 28,8% — под влиянием геротона и на 22,5% под влиянием пентоксила.

Результаты исследований показали, что предоперационная подготовка старых животных применяемыми нами препаратами способствует восстановлению сниженной в процессе старения регенераторной способности и усилению регенераторных процессов. Однако эффективность испытанных препаратов неравнозначна. Наиболее эффективно одновременное применение декамевита-1 и декамевита-2, которые значительно усиливали репаративную регенерацию у старых животных ($P<0{,}001$).

4-

Показатели прочности сращения ран у старых крыс, получавших декамевит, оказались значительно выше, чем у старых крыс в контрольных опытах, и не только приблизились, но даже превысили таковые у молодых и взрослых животных в контроле. Менее выраженный эффект отмечен под влиянием декамевита-2, геротона и пентоксила.

Из приведенных экспериментальных данных следует, что ослабленная у старых животных регенераторная способность может быть не только восстановлена, но и усилена.

Полученные данные указывают на целесообразность использования «гериатрических» препаратов для предоперационной подготовки больных пожилого возраста и для нормализации у них регенераторных процессов.

ВОПРОСЫ ТОКСИКОЛОГИИ

ПОГЛОЩЕНИЕ ПАРОВОЙ ФАЗЫ ФОСФОРОРГАНИЧЕСКИХ ПЕСТИЦИДОВ В ДЫХАТЕЛЬНЫХ ОРГАНАХ ЖИВОТНЫХ

Ю. А. Кучак. Киев

Для экспериментального определения поглощения паровой фазы фосфорорганических пестицидов (ФОП) нами смонтирована электромеханическая установка, которая автоматически обеспечивала принудительное управляемое дыхание кроликов, параллельный и раздельный отбор проб вдыхаемого и выдыхаемого воздуха. В аппарате также предусмотрена возможность ручной регулировки изменения концентрации пестицидов во вдыхаемом воздухе. Принцип метода основан на определении разницы концентрации пестицидов до их поступления в дыхательный тракт и после. По окончании опыта (1 час) оба сорбента (силикагель марки КСК) подвергались количественному химическому анализу и производился расчет процента задержки паровой фазы вещества в дыхательных органах животных с определением доверительных границ полученных результатов.

Опыты по определению поглощения паровой фазы бутифоса, хлорофоса, метилмеркаптофоса и рогора проведены на кроликах весом 3,5—4,5 *кг*. Определялся процент задержки пестицидов в зависимости от изменения частоты дыхания и физической нагрузки, которая дозировалась числом колебаний шутеля в одну минуту, когда передние лапы кролика были фиксированы к подвижной площадке, а задние — к неподвижной поверхности стола. Кроме того, исследовалась зависимость процессов сорбции от величины исходной концентрации ФОП во вдыхаемом воздухе. Диапазон исследуемых концентраций фосфорорганических пестицидов распределялся по группам следующим образом: 0,01 *мг/м*^{3}; 0,1—0,3 *мг/м*^{3}; 0,3—0,7 *мг/м*^{3}; 0,7—1,0 *мг/м*^{3}; 1,0—3,5 *мг/м*^{3}.

Проведенные опыты показали, что изменение частоты дыхания животных не оказывает существенного влияния на степень поглощения ФОП. Однако при замедлении ритма дыхания до 40—

30 вдохов в минуту у большинства исследуемых веществ (рогор, бутифос, хлорофос) проявлялась тенденция к увеличению сорбционных процессов. Так, в группе животных, дышавших парами рогора, урежение ритма дыхания компенсировалось увеличением глубины вдоха и легочной вентиляции. Вследствие этого происходило более глубокое проникновение паров пестицида в альвеолярный отдел, увеличивалась контактная площадь яда с легочными полями и поэтому процент его поглощения повысился с 51(41÷63) при обычном дыхании до 59(40÷78) при замедленном.

Функциональная нагрузка в виде принудительных физических движений также сопровождалась увеличением глубины дыхательных экскурсий, и процент задержки рогора повысился до 63(51÷75). Аналогичная тенденция наблюдалась и в опытах с хлорофосом и метилмеркаптофосом. Следовательно, на процесс поглощения яда в дыхательных органах влияет не столько фактор изменения частоты дыхания, сколько изменение глубины вдоха и дыхательного объема воздуха. Вероятно, физическая нагрузка у людей, работающих в загрязненной пестицидами атмосфере, будет сопровождаться увеличением процесса трансфузии яда в организме.

Рогор, содержащийся во вдыхаемом воздухе в количестве 0,01—0,09 *мг/м*^{3}, полностью поглощается в дыхательных органах животного. При концентрации препарата 0,1—0,3 *мг/м*^{3} поглощение составляет 73(47÷99)%. В диапазоне 0,3—1,0 *мг/м*^{3} процент поглощения снизился до 53(42÷63), а дальнейшее повышение концентрации рогора в дыхательном воздухе (1—3,5 *мг/м*^{3}) способствовало увеличению процесса сорбции. Малые концентрации метилмеркаптофоса во вдыхаемом воздухе (сотые доли *мг/м*^{3}) поглощались полностью, а с повышением количества препарата (0,1—1,0 *мг/м*^{3}) процесс сорбции в дыхательных органах снижался до 60(51÷79)%. Начиная с концентрации метилмеркаптофоса 1 *мг/м*^{3} и выше, аналогично рогору, процесс поглощения яда в дыхательных органах кроликов нарастал. Малые концентрации бутифоса также полностью поглощались в дыхательном тракте животных. При концентрации яда 0,1—0,4 *мг/м*^{3} и 0,4—0,7 *мг/м*^{3} поглощение яда снижалось соответственно до 79(49÷95) и 64(44÷90)%. Дальнейшее увеличение количества бутифоса во вдыхаемом воздухе (1—3 *мг/м*^{3}) сопровождалось увеличением сорбции яда до 82 (74÷90)%.

Процесс поглощения хлорофоса в зависимости от изменения его концентрации во вдыхаемом воздухе повторял закономерность предыдущих ФОП, то есть в диапазоне сотых величин *мг/м*^{3} ре-

гистрировалось 100% поглощение, а на уровне десятых величин *мг/м*³ сорбция составляла 61 (36÷86) %. С увеличением количества яда во вдыхаемом воздухе (1—5 *мг/м*³) поглощение яда увеличилось до 83 (75÷91) %. Однако дальнейшее насыщение атмосферного воздуха парами хлорофоса (5,0—15,0 *мг/м*³) привело к снижению его сорбции в дыхательных органах животных до 64 (52÷75) %.

Таким образом, в опытах наблюдалась определенная фазовость процессов поглощения ФОП в дыхательных путях кроликов в зависимости от исходной концентрации. Малые концентрации (сотые величины *мг/м*³) поглощаются полностью, в средних (десятые величины *мг/м*³) процесс сорбции снижается и колеблется в пределах 50—80% в зависимости от препарата.

При оптимальном режиме дыхания по степени поглощения в дыхательных органах фосфорорганические препараты распределяются следующим образом: бутифос — 81 (69÷93) %, хлорофос — 65 (52÷78) %, метилмеркаптофос — 64 (49÷72) %, рогор — 51 (41÷63) %.

Сопоставляя между собой физико-химические свойства исследуемых фосфорорганических пестицидов со степенью их поглощения в дыхательных путях кроликов, следует указать на некоторую корреляционную связь между поглощением паровой фазы этих веществ и величиной молекулярного веса. Процесс сорбции увеличивается с увеличением молекулярного веса препарата.

В развитии патологического процесса (интоксикации) существенное значение имеет масса вещества (доза), которая поступает в организм ингаляционным путем. Дозу ингаляционного поступления пестицида в организм можно рассчитать, зная его концентрацию в атмосферном воздухе, процент задержки паровой фазы вещества в дыхательных путях и время ингаляционной экспозиции пестицида на человека. На основании этих данных, а также учитывая токсикологические свойства препарата, можно обосновать реальную и потенциальную опасность той или иной концентрации химического вещества в атмосферном воздухе.

ИЗМЕНЕНИЕ КРОВЯНОГО ДАВЛЕНИЯ И ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАММЫ ПРИ ИНТОКСИКАЦИИ КАРБАМИНОВЫМИ ПЕСТИЦИДАМИ

Л. А. Матохнюк. Киев

Учитывая важность данных о характере действия химических веществ на сердечно-сосудистую систему и дыхание для дифференциальной диагностики интоксикации, определения тяжести поражения и эффективности терапии, мы провели сравнительное изучение характера действия пестицидов — производных карбаминовой кислоты: 4-хлорбутин-2-ил-N-хлорфенолкарбамата (карбина), 1-нафтил-N-метилкарбамата (севина); производных тиокарбаминовой кислоты; этил-N-гексаметилентиокарбамата (ялана), этил-N-N-ди-н-пропилтиокарбамата (эптама); производных дитиокарбаминовой кислоты: тетраметилтиурамдисульфита (ТМТД) и этиленбисдитиокарбамата марганца (манеба) на сердечно-сосудистую систему и дыхание. Опыты проведены на 98 белых крысах.

Показателями действия карбаматов служили: уровень максимального систолического давления, ЭКГ, а также частота и ритм дыхания.

Кровяное давление определялось на хвостовой артерии крыс бескровным методом при помощи плетизмометрического аппарата для конвейерного определения у ненаркотизированных крыс (А. Х. Коган, 1959).

ЭКГ записывалась с помощью электроэнцефалографа 4ЭЭГ-1, приспособленного для снятия ЭКГ у крыс в трех стандартных отведениях. Дыхание записывалось на четвертом канале электроэнцефалографа, в качестве датчика применялся микрофон.

В остром опыте препараты вводились однократно per os в максимально переносимых дозах. Показатели исследовались на протяжении четырех суток после введения препарата. В хроническом эксперименте пестициды вводились в дозах, равных $^1/_{20}$ $ЛД_{50}$, в течение четырех месяцев. Показатели исследовались один раз в месяц.

Однократное введение карбина вызвало у крыс незначительное повышение кровяного давления (с $105 \pm 2{,}4$ до $111 \pm 2{,}7$ *мм* рт. ст., $p > 0{,}05$) через 4 часа после введения препарата. При анализе ЭКГ отмечено урежение сердцебиения (с 490 ± 10 до 425 ± 20 ударов в мин., $p < 0{,}05$) через 4 часа, а также увеличение вольтажа зубца *R* (с 0,7 до 1,1 *мв*) и зубца *T* (с 0,1 до 0,27 *мв*, $p < 0{,}05$).

Воздействие севина вызвало у крыс повышение систолического артериального давления (с 104 ± 2 до 120 ± 3 *мм* рт. ст., $p < 0{,}05$) через 4 часа после введения препарата. Через сутки давление возвращалось к исходному уровню. В хроническом эксперименте отмечалось достоверное снижение артериального кровяного дав-

ления в среднем на 10 *мм* рт. ст. через два и четыре месяца после начала опыта. Данные ЭКГ свидетельствуют об урежении сердцебиения (с 500 ± 11 до 450 ± 29 ударов в мин., $p > 0,05$), увеличении вольтажа зубца *T* (с 0,15 до 0,21 *мв*, $p < 0,05$), урежении дыхания (с $116 \pm 6,7$ до $98 \pm 6,5$, $p < 0,05$). Эти изменения наблюдались через сутки после однократного введения севина. Отмечено урежение сердцебиения (с $550 \pm 4,4$ до $500 \pm 5,5$, $p < 0,05$) к концу четвертого месяца, уменьшение вольтажа зубца *P* (с 0,17 до 0,07 *мв*, $p < 0,05$) к концу второго месяца хронического опыта. Дыхание у подопытных крыс к концу опыта было учащено ($100 \pm 5,4$ в контрольной группе, $125 \pm 3,0$ в опытной, $p < 0,05$).

Ялан вызвал снижение артериального давления (с $95 \pm 4,7$ до $78 \pm 2,3$ *мм* рт. ст., $p < 0,05$) через 4 часа и сутки (с $95 \pm 4,7$ до $74 \pm 1,8$ *мм* рт. ст., $p < 0,05$) после введения препарата. В хроническом эксперименте существенных изменений со стороны кровяного давления не наблюдалось. Анализ ЭКГ свидетельствовал об урежении сердцебиения (с 470 ± 17 до $380 \pm 3,8$, $p < 0,05$) через 4 часа после введения препарата и увеличении зубца *T* в 1—3-и сутки опыта. У четырех из шести крыс появился зубец *S*, который в исходной ЭКГ отсутствовал. Параллельно с брадикардией наблюдалось урежение дыхания. Изменения носили обратимый характер: на четвертые сутки показатели нормализовались. Урежение сердцебиения отмечалось и в хроническом эксперименте (с 534 ± 14 до 450 ± 15, $p < 0,05$) к концу третьего месяца, а к концу четвертого месяца наблюдалось снижение вольтажа зубца *T* (с $0,21 \pm 0,02$ до $0,15 \pm 0,02$ *мв*, $p < 0,05$). У четырех крыс из семи появился зубец *S*. Изменения дыхания не наблюдалось.

Подобные нарушения отмечены при однократном введении эптама. Как и при действии ялана, отмечалось снижение артериального давления (с $102 \pm 5,9$ до $80 \pm 4,2$ *мм* рт. ст., $p < 0,05$) через 4 часа с последующим восстановлением на третьи сутки. Электрокардиографические исследования показали, что эптам также вызывает урежение сердцебиения через 4 часа и на вторые сутки (с 507 ± 13 до $450 \pm 2,0$ и 430 ± 16 соответственно, $p < 0,05$). Параллельно урежалось дыхание: через 4 часа и через двое суток (с 107 ± 7 до 67 ± 7 и 89 ± 3 соответственно, $p < 0,05$). Через 4 часа после введения препарата увеличился вольтаж зубца *R* (с $0,51 \pm 0,07$ до 0,67, $p > 0,05$), на третьи сутки снизился вольтаж зубца *T* (с 0,13 до 0,08 *мв*, $p < 0,05$).

Иной характер имели изменения при введении ТМТД. Уровень кровяного давления у подопытных животных не изменялся. Анализ ЭКГ показал, что через сутки наблюдалось статистически

достоверное урежение сердцебиения (с 556±11 до 515±12). Особенно выраженные изменения наблюдались на вторые сутки: урежение сердцебиения (с 556±11 до 490±6,8, $p<0,05$), увеличение вольтажа зубца *P* (с 0,07 до 0,11, $p<0,05$), зубца *R* (с 0,5±0,06 до 0,65±0,03, $p<0,05$) и зубца *T* (с 0,15±0,03 до 0,27±0,02, $p<0,05$). На протяжении всего периода эксперимента наблюдалось достоверное урежение дыхания.

Как и ТМТД, манеб не оказывал существенного влияния на кровяное давление. Изменения в ЭКГ сводились в основном к увеличению вольтажа зубцов *P* (с 0,09±0,01 до 012±0,02, $p>0,05$) и *T* (с 0,15±0,01 до 0,18±0,01, $p>0,05$) через сутки после введения препарата. Дыхание несколько урежалось (с 110 до 95, $p>0,05$) через 4 часа после введения препарата. К концу хронического эксперимента на ЭКГ отмечено увеличение вольтажа зубца *R* (с 0,63±0,02 до 0,73±0,03, $p<0,05$) и снижение вольтажа зубца *T* (с 0,23±0,02 до 0,15±0,02, $p<0,05$). У четырех крыс из семи появился зубец *S*. Наблюдалось урежение дыхания к концу второго месяца (с 110±4 до 97,3, $p<0,05$), а также четвертого месяца (с 110±4 до 87±4, $p<0,05$) затравки.

Таким образом, несмотря на некоторые различия влияния изучавшихся карбаминовых соединений на сердечно-сосудистую систему и дыхание, можно отметить общую направленность изменений. В частности, однократное введение карбина вызывает брадикардию и увеличение вольтажа зубца *R*, севина — брадикардию и увеличение вольтажа зубца *T*, ялана, эптама и ТМТД — гипотонию, брадикардию, урежение дыхания, увеличение вольтажа зубца *R*. Под влиянием манеба отмечается тенденция к гипотонии и брадикардии. Указанные изменения (гипотония, брадикардия, урежение дыхания, увеличение вольтажа зубца *R*), по-видимому, являются результатом повышения тонуса парасимпатического отдела вегетативной нервной системы, что подтверждается и некоторыми клиническими признаками интоксикации, в частности гиперсаливацией и диареей. Наиболее выраженное ваготропное действие оказывали карбин, ялан, эптам и ТМТД, менее выраженное — севин и манеб.

В хроническом эксперименте наряду с ваготропным действием пестицидов отмечено снижение вольтажа зубца *T* к концу опыта, а также появление зубца *S*, что свидетельствует, по-видимому, о нарушении обменных процессов в сердечной мышце и развитии гипоксии.

МАТЕРИАЛЫ ПО ТОКСИКОЛОГИИ КУПРОЦИНА

В. Г. Цапко. Киев

Для использования в сельском хозяйстве предложен новый карбаматный пестицид — купроцин, представляющий смесь цинковой соли этиленбисдитиокарбаминовой кислоты (цинеба) и медной соли той же кислоты (в соотношении 9 : 1).

При однократном введении в желудок купроцина $ЛД_{50}$ для мышей составляет 1550(1438÷1662) *мг/кг*. Для крыс доза 5000 *мг/кг* является минимально смертельной (погибло одно животное из пяти). Мыши более чувствительны к действию купроцина. Полученные данные по острой токсичности купроцина для крыс согласуются с литературными данными по токсичности цинеба (Н. Е. Степовая, Л. Г. Саркисова, 1962). Можно считать, что при однократном введении в организм животных купроцин является малотоксичным соединением.

При нанесении на кожу и слизистые оболочки глаз кроликам купроцина не выявлено резорбтивно-токсического и местнораздражающего действия.

Целью работы было изучить функциональное состояние печени при интоксикации купроцином на основании определения количества общего белка и белковых фракций сыворотки крови, активности холинэстеразы печени, реакции Вельтмана, тимоловой пробы, гексеналовой пробы, сахара крови, активности трансаминазы сыворотки крови. Эти показатели определялись при однократном введении купроцина в желудок крысам в дозе 5000 *мг/кг* и при многократном — в дозе 500 *мг/кг* ($^1/_{10}$ от однократной).

Купроцин после однократного введения не изменяет активности трансаминазы сыворотки крови, но значительно понижает активность холинэстеразы ткани печени.

Отмечено увеличение количества общего белка в крови до $6{,}67 \pm 0{,}12$ *г%* по сравнению с контролем ($6{,}00 \pm 0{,}09$ *г%*, $p < 0{,}05$).

При расшифровке электрофореграмм оказалось, что купроцин не вызывает изменений в соотношении белковых фракций. Имеется лишь тенденция к увеличению β-глобулинов. Содержание сахара крови у животных подопытной группы ($129{,}3 \pm 11{,}9$ *мг%*) не отличалось от такового у контрольных ($114{,}6 \pm 10{,}3$ *мг%*, $p > 0{,}25$).

При постановке реакции Вельтмана и тимоловой пробы отмечены достоверные изменения только в последней: опыт — $0{,}028 \pm \pm 0{,}004$, контроль — $0{,}012 \pm 0{,}003$ ед. экстинции ($p < 0{,}05$). Результат тимоловой пробы свидетельствует об увеличении β-глобулинов

в сыворотке крови, возможно, за счет β-липопротеинов (Й. Тодоров, 1966).

Обезвреживающая функция печени определялась по способности к детоксикаци печеночными клетками гексенала (длительность сна), вводимого крысам внутрибрюшинно в дозе 60 *мг/кг*. Оказалось, что сон у подопытных животных длился 68 мин., а у контрольных — 25 мин. Это дало основание предположить, что купроцин в больших дозах (5000 *мг/кг*) угнетает обезвреживающую функцию печени.

В подострых опытах купроцин вводился ежедневно в дозе 500 *мг/кг*. После 10, 20 и 50 введений не отмечено угнетения активности холинэстеразы печени. Активность трансаминазы сыворотки крови понизилась только после 50 введений.

Отмечен небольшой, но статистически достоверный подъем сахара в крови после 20 введений до 171,8±9,7 *мг%* (в контроле 99,4±7,9 *мг%*, $p<0{,}001$); в дальнейшем этот показатель нормализовался.

Содержание общего белка в крови при введении купроцина претерпевало фазовые изменения. После 10 введений — увеличение, после 20 введений — понижение до исходного уровня и после 50 введений — опять увеличение до 7,0±0,12 *г%* (в контроле 6,34±0,2 *г%*, $p<0{,}05$). При этом отмечено снижение содержания γ-глобулинов после 20 и 50 введений купроцина до 13,5±0,95 *г%* (контроль 17,7±1,02 *г%*; $p<0{,}02$) и 19,0±1,14 *г%* (24,1±0,72 *г%*; $p<0{,}01$) соответственно, а также увеличение α-глобулинов после 50 введений до 18,5±1,14 *г%* (контроль 14,9±0,93 *г%*; $p<0{,}05$).

Реакцией Вельтмана и тимоловой пробой не выявлено каких-либо четких сдвигов по сравнению с контролем.

Обобщая полученные экспериментальные данные, можно заключить, что купроцин является малотоксичным соединением, не обладающим местнораздражающим и резорбтивно-токсическим действием. При однократном введении его в желудок в минимально смертельной дозе снижается активность холинэстеразы печени и угнетается ее антитоксическая функция, а при длительном поступлении в организм снижается активность трансаминазы сыворотки крови и нарушается белковообразовательная функция печени. Можно предположить, что выявленные изменения связаны со структурными особенностями молекулы купроцина и, в частности, с наличием в ней атомов меди и цинка.

ВЛИЯНИЕ НЕКОТОРЫХ ХЛОРОРГАНИЧЕСКИХ ИНСЕКТИЦИДОВ НА БЕЛКОВЫЙ СОСТАВ СЫВОРОТКИ КРОВИ

Л. С. Осинская. Киев

Мы провели исследования по изучению хронического воздействия малых доз ДДТ и гептахлора на белковый состав сыворотки крови.

ДДТ и гептахлор применялись в дозе $^1/_{20}$ $ЛД_{50}$. Для ДДТ это составляло 10 *мг/кг,* а для гептахлора —5 *мг/кг.* Белые крысы — самцы с исходным весом 150—170 *г* подвергались ежедневной пероральной затравке указанными дозами ядохимикатов в течение 3 недель, 1,5 и 4 месяцев. Суммарная доза яда, полученная животными, составляла 1, 2 и 5 $ЛД_{50}$.

Определение общего белка сыворотки крови проводилось колориметрическим методом Лоури (1954). Белковые фракции определялись методом электрофореза на бумаге. Кроме того, велось наблюдение за общим состоянием животных и определялся относительный вес печени на различных стадиях затравки. Данные подверглись статистической обработке.

При воздействии ДДТ и гептахлора общий белок сыворотки крови на протяжении всех сроков затравки оставался в пределах нормы. Однако уже при непродолжительной затравке (в течение 3 недель) отмечалась диспротеинемия. Наиболее выраженные и статистически достоверные изменения белковых фракций отмечены при 4-месячной затравке. ДДТ вызвал снижение альбуминов сыворотки крови на 32,4% по сравнению с контролем. В то же время отмечалось увеличение глобулиновых фракций: α_1-глобулинов на 18% (1,22±0,07 *г*%), α_2-глобулинов на 20% (0,96±±0,04 *г*%), β-глобулинов на 48% (2,08±0,15 *г*%) и γ-глобулинов на 34% (1,76±0,15 *г*%). Однонаправленные изменения со стороны белков сыворотки крови наблюдались при 4-месячном воздействии на организм гептахлора. При этом уменьшалось содержание альбуминов на 34,5% (2,47±0,29 *г*%) и повышалось количество α_1-глобулинов на 24% (1,28±0,03 *г*%), α_2-глобулинов на 22% (0,98±0,05 *г*%), β-глобулинов на 55% (2,15±0,14 *г*%) и γ-глобулинов на 32% (1,72±0,17 *г*%) по сравнению с контролем.

Альбумино-глобулиновый коэффициент с 0,83 в контроле снижался при 4-месячной затравке ДДТ до 0,42 и гептахлором — до 0,40.

Выраженные изменения со стороны белков сыворотки крови совпадали с проявлениями интоксикации у животных, причем при затравке гептахлором они выражены в большей степени.

чем при затравке ДДТ (отмечалась вялость, неопрятность, взъерошенность шерсти, кровотечение из носа). У крыс, затравленных ДДТ, наблюдалась лишь вялость.

При воздействии ДДТ в различные сроки интоксикации относительный вес печени возрастал соответственно на 20, 23, 35%, а при воздействии гептахлора — на 42, 44, 44% по сравнению с контрольными величинами. Сдвиги этого показателя статистически достоверны.

Таким образом, при воздействии ДДТ и гептахлора наблюдается диспротеинемия, которая усугубляется по мере увеличения сроков воздействия ядов, что, по-видимому, свидетельствует о нарушении белковообразовательной функции печени.

ДЕЙСТВИЕ ПАРОВ МЕТИЛХЛОРОФОРМА НА ОРГАНИЗМ ЖИВОТНЫХ

В. Г. Цапко, М. Б. Раппопорт. Киев

Химическая промышленность СССР выпускает большое количество органических растворителей, которые находят широкое применение в различных отраслях народного хозяйства.

Одним из перспективных соединений является хлорорганический растворитель метилхлороформ (МХ) — $C_2H_3Cl_3$. МХ является веществом наркотического действия и по ингаляционной токсичности приближается к другим органическим растворителям хлорорганического ряда (CCl_4, хлороформу, метиленхлориду и пр.).

Однако некоторые авторы относят МХ к малотоксичным веществам (Browning, 1959; Adama и соавт., 1959).

Нами установлено, что при однократном вдыхании паров МХ белыми крысами в течение 4 часов пороговые концентрации находятся в пределах 1,0—5,0 *мг/л* воздуха, а при длительном (в течение 4 месяцев с ежедневной экспозицией 4 часа) — 0,4 *мг/л* воздуха (для кошек и белых крыс).

При установлении пороговой концентрации МХ изучались биохимические (трансаминаза крови), гематологические (количество эритроцитов и лейкоцитов, Hb, формула крови) показатели и условнорефлекторная деятельность, проводились патоморфологические исследования внутренних органов.

МХ в концентрации 0,4 *мг/л* в хроническом опыте не вызывал значительных изменений указанных показателей; наблюдались лишь незначительные изменения условнорефлекторной деятель-

ности у кошек, которые выражались в срыве дифференцировочного рефлекса.

Видимых клинических признаков интоксикации у животных в течение эксперимента не наблюдалось. Тем не менее выявленные патоморфологические изменения во внутренних органах и головном мозге белых крыс дали возможность считать концентрацию 0,4 *мг/л* пороговой.

Патоморфологическому исследованию подвергнуты органы 20 крыс (5 животных были умерщвлены через 50 суток после ежедневного 4-часового ингаляционного воздействия, 5 — через 120 суток после ежедневного ингаляционного воздействия). С целью изучения обратимости морфологических изменений 5 крыс умерщвлены через 14 суток после прекращения опыта. Контрольную группу составили 5 крыс.

В результате проведенных патоморфологических исследований было установлено, что ежедневное 4-часовое ингаляционное воздействие в течение 50 суток в концентрации 0,4 *мг/л* вызывает небольшие структурные и дистрофические изменения внутренних органов. В печени, почках, мышце сердца, а также в легких отмечалось умеренно выраженное венозное полнокровие. В печени отмечено набухание отдельных групп клеток при сохранении балочной структуры органа, в почках — увеличение размеров и набухание эпителия извитых канальцев, а в сердечной мышце определялись небольшие очаги набухания мышечных волокон. В легких обнаружены набухание бронхиального эпителия и очаги эмфизематозного расширения отдельных групп альвеол.

С увеличением срока воздействия до 120 суток структурные изменения усугублялись. В легких почти на всем протяжении препарата видны эмфизематозно расширенные просветы альвеол. Межальвеолярные перегородки тонкие, местами разорванные. Стенки сосудов мелкого и среднего калибра утолщены, набухшие. Вокруг многих из них обнаружены скопления лимфоидных, гистиоцитарных клеточных элементов и единичные плазматические клетки. Слизистая оболочка бронхов набухшая. В просвете бронхов имеется небольшое количество слизи и клетки слущенного эпителия. Перибронхиальные лимфатические узлы гиперплазированы. В печени, почках и мышце сердца найдены признаки венозного полнокровия, стаза, белковой дистрофии клеток паренхимы печени, эпителия извитых канальцев, а также очаги набухания мышечных волокон. В головном мозге и его оболочках обнаружен венозный застой и периваскулярный отек, а в нервных клетках глубоких слоев коры головного мозга на препаратах, окрашенных по Нисслю, — краевой и центральный хроматолиз.

В подкорковой области, в частности в хвостатом ядре, отмечены такие же изменения, как и в корковом слое, и признаки нейронофагии. В зубчатом ядре мозжечка — вакуолизация цитоплазмы единичных клеток.

В паренхиматозных органах и головном мозге подопытных животных, умерщвленных через 14 суток после прекращения воздействия МХ, найдены лишь резидуальные признаки бывших расстройств кровообращения и дистрофии.

Таким образом, многократное воздействие метилхлороформа в пороговых концентрациях вызывает обратимые функциональные и морфологические изменения в организме подопытных животных. Однако выявленные структурные сдвиги свидетельствуют о необходимости соблюдения мер предосторожности при работе с метилхлороформом.

ВЛИЯНИЕ МЕТИЛУРАЦИЛА НА ФУНКЦИЮ ПЕЧЕНИ КРОЛИКОВ, ОТРАВЛЕННЫХ ДИХЛОРЭТАНОМ

М. В. Нацюк, Ф. С. Чернуха. Киев

В настоящей работе изучалось влияние метилурацила на функцию печени животных, отравленных дихлорэтаном.

Опыты выполнены на 22 кроликах весом 1,8—3,2 *кг*. Дихлорэтан вводили через зонд в желудок в виде 50% масляной взвеси в дозе 0,5 *мл/кг* веса 2 дня подряд.

О функциональном состоянии печени судили на основании исследования антитоксической функции, активности трансаминаз, содержания билирубина и состава белковых фракций сыворотки крови, определяемых до отравления, а затем через 3 и 12 дней после отравления.

Антитоксическая функция печени изучалась при помощи пробы Квика—Пытеля и длительности гексеналового сна.

Выжившие животные были разделены на две группы по 9 кроликов в каждой (4 кролика погибли в первые сутки).

Животным первой группы через 24 часа после отравления ежедневно (в течение 10 дней) вводили метилурацил (100 *мг/кг*) в 4 *мл* дистиллированной воды через рот. Кроликам второй группы — дистиллированную воду в таком же объеме (контроль).

Результаты опытов показали (таблица), что пероральное отравление дихлорэтаном ведет к нарушению функции печени. Через 3 дня после начала отравления резко снижалась ее антитоксическая функция. Количество гиппуровой кислоты, выделенной кроликами с мочой, уменьшалось в 3 раза по сравнению с исходной величиной. Продолжительность гексеналового сна

Состояние функций печени
при остром отравлении дихлорэтаном и лечении метилурацилом

Показатели	Контроль		Лечение метилурацилом		p
	до отравления	через 12 дней после отравления	до отравления	через 12 дней после отравления	
Проба Квика—Пытеля (% выделения бензойно-кислого натрия)	82	52,6±4,8	81,6	78,5±6,3	<0,01
Гексеналовая проба, мин.	12	25±2,6	12	14±1,2	<0,01
Активность глютамино-аспарагиновой трансаминазы (*мг* пировиноградной кислоты в 1 *мл*)	10	17±1,6	10	11±0,9	<0,01
Содержание билирубина в сыворотке крови, (*мг*%)	0,12	0,33±0,007	0,13	0,2±0,04	<0,05
Белковые фракции сыворотки крови (в % к общему количеству белка):					
альбумин	59	52±1,1	58,5	54,9±0,8	<0,05
глобулины					
α	13,0	17,8	13,0	16,4	
β	12,2	14,7	12,3	12,4	
γ	15,8	15,5	16,2	16,3	
А/Г-коэффициент	1,44	1,08±0,06	1,41	1,21±0,09	<0,05

увеличилась с 12 до 34—35 мин. Повышалась активность глютамино-аспарагиновой трансаминазы и увеличивалось содержание билирубина в сыворотке крови.

При гистологическом исследовании печени павших кроликов находили полнокровие, жировую инфильтрацию и некроз отдельных печеночных клеток.

Лечение метилурацилом способствовало более быстрому восстановлению антитоксической функции печени, нормализации активности глютамино-аспарагиновой трансаминазы и содержания билирубина в сыворотке крови. Разница между этими показателями у контрольных кроликов и кроликов, леченных метилурацилом, статистически достоверна.

Отравление дихлорэтаном привело к нарушению состава белковых фракций сыворотки крови: уменьшалось количество альбумина и увеличивалось содержание глобулинов, главным образом, за счет α- и β-фракций, снижался альбумино-глобулиновый коэффициент.

Через 12 дней после отравления у кроликов, получавших метилурацил, эти изменения были выражены меньше, чем у контрольных.

Таким образом, метилурацил оказывал благоприятное влияние на изучаемые нами показатели, что можно объяснить его способностью усиливать регенеративные процессы в паренхиме печени (М. В. Нацюк, 1968).

Полученные данные позволяют рекомендовать использовать метилурацил в комплексном лечении острых отравлений дихлорэтаном.

ВЛИЯНИЕ ОСТРОГО ОТРАВЛЕНИЯ ПИРИДИНОМ НА ОБМЕН АММИАКА В ПЕЧЕНИ И ПОЧКАХ

Л. Н. Болонова. Донецк

Наши ориентировочные опыты показали, что у отравленных пиридином крыс отмечено повышенное выведение аммиака с мочой. Это могло быть следствием нарушения превращения его в печени и почках. Для выяснения данного вопроса и было предпринято настоящее исследование.

Опыты поставлены на белых крысах-самках весом 180—230 *г*. Животные подвергались однократной статистической затравке пиридином в концентрациях 5 *мг/л* в течение 40 мин. (забивались через сутки, 1-я подопытная группа) и 10 *мг/л* при такой же экспозиции (умерщвляли спустя 3 суток от начала интоксикации, 2-я подопытная группа).

Для суждения о влиянии пиридина на обмен аммиака в печени и почках определялось содержание аммиака, глютамина (продукт устранения аммиака), амидного азота белков (последние могут быть как источниками, так и акцепторами аммиака) и аденозинтрифосфорной кислоты (АТФ), являющейся источником энергии при синтезе глютамина.

Аммиак и глютамин определяли по методу Силаковой (1962), АТФ — по фосфору, отщепляющемуся при 7-минутном гидролизе в 1 н. растворе соляной кислоты (фосфор — по Фике и Суббароу, 1925), амидный азот белков — по Эпштейн (1954). Пиридин и продукты его обмена, сохраняющие пиридиновое ядро, определяли по Горской (1968). Мочу собирали в пробирки, содержавшие 1 *мл* 0,1 н. раствора соляной кислоты. Аммиак определяли в суточном количестве мочи. Исходное содержание аммиака в моче каждого животного представляет собой среднее из 2—3 определений.

Как видно из табл. 1, воздействие пиридина не оказывало заметного влияния на уровень аммиака, глютамина и амидного азота белков в печени крыс. Следует, однако, отметить, что содержание аммиака у животных обеих подопытных групп колебалось в гораздо более широких пределах, чем у контрольных:

Таблица 1. **Влияние ингаляций пиридина на содержание аммиака, глютамина, амидного азота белков, АТФ и пиридина (*мг%*) в печени и почках крыс ($M \pm m$)**

Показатели	Контроль		Опыт			
			5 *мг/л*		10 *мг/л*	
	печень	почки	печень	почки	печень	почки
Аммиак	1,00±0,06	2,53±0,06	1,02±0,11	2,63±0,20	0,83±0,20	2,59±0,26
Глютамин	7,6±0,48	4,4±0,26	7,8±0,42	3,8±0,38	8,2±0,66	5,4±0,37
Амидный азот белков	96,0±3,00	109,3±4,81	91,0±3,50	108,7±2,95	97,7±1,23	107,8±3,49
АТФ	11,1±0,66	13,1±0,52	8,4±0,16	12,0±0,73	12,2±0,98	12,7±0,81
Пиридин	—	—	8,2±1,05	10,3±1,10	5,3±0,91	7,0±1,13

отношение максимальной величины к минимальной составляло соответственно 3,2—2,5—1,7. Концентрация АТФ к концу первых суток интоксикации снизилась в среднем на 24,3% ($p<0,01$). Возможно, энергия ее используется для обезвреживания пиридина; восстановление же АТФ у отравленных животных замедленно. Через трое суток содержание АТФ возвращалось к норме. К этому времени погибала половина отравленных животных, следовательно, можно думать о нарушении у них процессов обезвреживания, что и приводит к снижению расхода АТФ.

В почках, отравленных пиридином крыс, содержание аммиака, амидного азота белков и АТФ колебалось в пределах нормы. Концентрация глютамина у животных, забитых через сутки после затравки, практически не изменялась. Большим по сравнению с контролем был и размах индивидуальных колебаний этого показателя (отношение максимального содержания глютамина к минимальному у контрольных крыс составляло 1,8, у отравленных — 2,5). К концу третьих суток интоксикации содержание его уже превышало исходный уровень на 22,7% ($p<0,05$).

В наших опытах к концу первых суток интоксикации пиридином (табл. 2), когда содержание глютамина в почках несколько снижалось, концентрация аммиака в моче начинала увеличиваться, что, по-видимому, связано с повышением активности глютаминазы. В течение двух суток интоксикации активность фермента, очевидно, продолжала нарастать, так как содержание аммиака в моче животных обеих подопытных групп увеличивалось в 2,3 раза ($p<0,001$). К исходу третьих суток после затравки количество аммиака в моче животных уменьшалось, а содержание глютамина было повышенным, что, по всей вероятности, является

Таблица 2. **Выведение аммиака с мочой отравленными пиридином животными (мг/мл/сутки)**

Время после затравки (сутки)	Концентрация пиридина в камере							
	5 *мг/л*				10 *мг/л*			
	n	M	±m	пределы колебаний	n	M	±m	пределы колебаний
До затравки	10	1,10	0,11	0,60—1,61	7	0,90	0,18	0,50—1,40
1-е	10	1,24	0,14	0,72—2,08	7	1,40	0,22	0,80—2,30
2-е	10	2,56	0,23	1,12—3,51	7	2,10	0,35	1,00—3,00
3-и	8	1,72	0,47	0,40—4,00	6	1,30	0,35	0,70—2,90

следствием падения активности глютаминазы. У животных с менее выраженной интоксикацией (1-я подопытная группа) можно предполагать разную степень заторможенности фермента, на что указывает резко увеличившийся размах индивидуальных колебаний содержания аммиака в моче: если в первые дни интоксикации отношение максимальной концентрации его к минимальной было близко к 3, то к концу третьих суток оно возросло до 10. Под влиянием большой концентрации пиридина (10 *мг/л*) активность глютаминазы у всех животных, по-видимому, была снижена более равномерно, что и обусловило меньший диапазон содержания аммиака в моче. Последнее, однако, может быть связано с тем, что животные с наиболее резкими нарушениями в обмене веществ к этому времени уже погибали: в данной группе смертельные исходы наступили в 50% случаев, тогда как в 1-й группе погибли лишь 18,7% крыс.

На основании полученных данных можно думать, что при острой интоксикации пиридином наблюдается фазное изменение активности глютаминазы: вначале она активируется, затем угнетается. Последнее приводит к тому, что почки утрачивают способность продуцировать аммиак и участвовать в поддержании кислотно-щелочного равновесия в организме.

О нарушении функции почек при отравлении пиридином свидетельствует и динамика выведения его животными 2-й группы. Так, у животных 1-й группы (концентрация пиридина в камере 5 *мг/л*) основное количество пиридина выделялось в течение первых трех суток интоксикации; затем оно постепенно убывало, и к концу седьмых-восьмых суток пиридин в моче не обнаруживался. У животных, вдыхавших пиридин в концентрации 10 *мг/л*, содержание его в моче было большим, чем у крыс 1-й группы: к концу первых суток — в 3,6 раза, к исходу вторых — в 3,1 раза.

Однако на третьи сутки количество пиридина в моче у них резко падает и становится даже ниже, чем у крыс, вдыхавших пиридин в меньшей концентрации, несмотря на довольно значительное содержание его в тканях (в почках — 7,0 *мг%*, в печени — 5,3 *мг%*, табл. 1).

Приведенные результаты исследования свидетельствуют о том, что при острой интоксикации пиридином нарушается одна из основных функций почек — участие в сохранении кислотно-щелочного равновесия в организме. На определенной стадии интоксикации почки теряют также способность выводить пиридин.

ВЛИЯНИЕ АРОМАТИЧЕСКИХ НИТРО-, ХЛОР- И АМИНОСОЕДИНЕНИЙ НА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТУЮ СИСТЕМУ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

В. В. Лабунский. Харьков

Исследованиями, проведенными в лаборатории промышленной токсикологии Харьковского научно-исследовательского института труда и профзаболеваний, установлена связь между химическим строением и общетоксическим действием некоторых амино- и нитросоединений.

Вопрос же о зависимости между химическим строением этих веществ, характером и степенью выраженности их действия на сердечно-сосудистую систему остается пока не изученным.

С целью сравнительных токсикологических исследований и уточнения возможного развития сердечно-сосудистой патологии при воздействии ароматических амино- и нитросоединений мы экспериментально изучали влияние анилина, пара-хлоранилина (п-ХА), нитробензола (НБ) и пара-нитрохлорбензола (п-НХБ) на сердечно-сосудистую систему в острых опытах на кроликах и подострых опытах на белых крысах.

В остром опыте велись наблюдения за динамикой сердечных сокращений и одновременно записывалась электрокардиограмма (во II стандартном отведении), кровяное давление (манометрическим методом с помощью введения канюли в a. carotis) и дыхание в опытах на кроликах in situ. Каждое вещество испытывалось на двух кроликах, причем вводились они в дозе 0,5 *г/кг* веса внутрибрюшинно в виде масляных растворов (анилин и НБ) или взвесей (п-ХА и п-НХБ). Контрольным животным вводилось подсолнечное масло в том же объеме. Каждый опыт длился 4 часа. После окончания опыта определялось количество гликогена в предсердиях и желудочках (нефелометрическим методом), общий белок (рефрактометрическим способом) и соотношение белковых фракций сыворотки крови (методом электрофореза на бумаге).

Во второй части работы изучалось влияние анилина, п-ХА, НБ и п-НХБ на сердечно-сосудистую систему в условиях подострого опыта (10-дневного воздействия).

Каждое вещество испытывалось на 6 животных, которым ежедневно вводили подкожно анилин, п-ХА и п-НХБ в дозе 0,1 *г/кг* веса. Контрольной группе животных вводили подсолнечное масло в том же объеме. Влияние указанных веществ на сердечно-сосудистую систему изучалось по записи электрокардиограммы во II стандартном отведении и по измерениям кровяного давления бескровным путем. Для измерения кровяного давления был использован предложенный А. Х. Коганом (1959) плетизмометрический аппарат, несколько усовершенствованный нами для более объективной регистрации уровня кровяного давления. Кроме того, у этих животных исследовался ряд других показателей интоксикации: гемограмма, количество метгемоглобина, тельца Гейнца, процент насыщения крови кислородом, вес в динамике. Все показатели, исследовавшиеся в подостром опыте, учитывались трижды: до затравки, спустя 5 дней после начала затравки и по окончании ее, то есть после последней, 10-й инъекции.

После окончания опыта животные забивались и у них определяли весовой коэффициент сердца, содержание в нем гликогена, общий белок, соотношение белковых фракций в сыворотке крови и протромбиновое время. Все показатели обработаны статистически (М. Л. Беленький, 1959).

Установлено, что анилин, п-ХА, НБ и п-НХБ в условиях острого отравления обладают гипотензивным действием. Особенностью влияния анилина является повышение кровяного давления в течение первого часа с момента затравки до 10 *мм* рт. ст. с одновременным учащением дыхания и ритма сердечной деятельности. Затем отмечается постепенное падение кровяного давления; дыхание и ритм сердечной деятельности становятся более редкими. К концу 4-часового опыта уровень кровяного давления под влиянием анилина снижается на 14—20 *мм* рт. ст. по сравнению с исходным.

П-ХА обладает более выраженным гипотензивным эффектом, чем анилин, снижая к концу опыта кровяное давление на 22 *мм* рт. ст.

Гипотензивное действие НБ и п-НХБ менее выражено по сравнению с анилином и п-ХА, и к концу опыта кровяное давление под их влиянием падает соответственно на 10—15 и 15 *мм* рт. ст. В отличие от анилина п-ХА, НБ и п-НХБ вызывают падение кровяного давления без предшествующего гипертензивного эффекта. В острых опытах отмечена тенденция к уменьшению количества гликогена в левом желудочке сердца под влиянием всех изучавшихся веществ.

Со стороны остальных изучавшихся нами показателей (электрокардиограмма, общий белок и соотношение белковых фракций сыворотки крови) каких-либо закономерных сдвигов в условиях острого воздействия не установлено.

Полученные данные свидетельствуют о том, что исследованные ароматические амино- и нитросоединения и их хлордериваты (анилин, п-ХА, НБ и п-НХБ) оказывают гипотензивный эффект в условиях острого отравления. Хлорирование значительно усиливает гипотензивное действие анилина.

В подострых опытах у всех крыс на протяжении затравочного периода обнаружена метгемоглобинемия (от 13,5 до 59% в зависимости от вводимого вещества и индивидуальных особенностей животных). Это служило доказательством отравления изучавшимися веществами. У животных, получивших инъекции п-ХА и п-НХБ, отмечалось резкое снижение веса тела (на 11—19 *г*). Анилин и НБ не изменяли веса животных. Под влиянием всех указанных веществ развивалась анемия, более выраженная при воздействии хлорированных производных анилина и НБ.

Статистическая обработка полученных данных показала, что достоверный сдвиг кровяного давления в сторону его снижения по сравнению с контролем отмечается только при подостром отравлении п-НХБ. Что касается анилина, п-ХА и НБ, то их влияние на кровяное давление в отличие от наблюдений в контроле сказывалось лишь несколько большей вариабельностью показателей по сравнению с исходными. Следовательно, амино- и нитросоединения бензола (анилин и НБ) сами по себе не вызывают заметных изменений кровяного давления в условиях подострого отравления в эксперименте на белых крысах, за исключением некоторой его лабильности.

Хлорирование НБ способствует появлению выраженного гипотензивного эффекта. Усугубление неблагоприятного действия амино- и нитросоединений бензола под влиянием хлорирования сказывается также и на данных электрокардиограммы. Так, п-ХА и п-НХБ вызывают урежение числа сердечных сокращений, в то время как на фоне подострого отравления анилином и НБ отклонения в показаниях электрокардиограммы отсутствуют.

После окончания опытов установлено увеличение весовых коэффициентов сердца под влиянием п-ХА и п-НХБ, что также свидетельствует о большем повреждающем действии п-ХА и п-НХБ на миокард по сравнению с анилином и НБ. Со стороны остальных изучавшихся нами показателей каких-либо закономерных сдвигов выявить не удалось.

Суммируя все вышеизложенное, можно прийти к выводу, что анилин, НБ, п-ХА и п-НХБ вызывают падение кровяного давления и уменьшение содержания гликогена в миокарде при остром отравлении и падение кровяного давления или его лабильность

в сочетании с урежением ритма и увеличением весового коэффициента сердца при подостром отравлении.

Сравнительный токсикологический анализ данных о влиянии анилина, НБ, п-ХА и п-НХБ на сердечно-сосудистую систему показал, что повреждающее действие на указанную систему нарастает с появлением хлора в молекуле анилина и НБ.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЦЕННОСТЬ РАЗЛИЧНЫХ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ ДЕРИВАТОВ ГЕМОГЛОБИНА В УСЛОВИЯХ ОСТРОГО И ПОДОСТРОГО ОТРАВЛЕНИЯ АНИЛИНОМ, НИТРОБЕНЗОЛОМ И ИХ ХЛОРПРОИЗВОДНЫМИ

В. И. Звездай. Харьков

Наиболее патогномоничным проявлением токсического действия ароматических нитро-, аминосоединений и их производных является метгемоглобинемия с появлением телец Гейнца в эритроцитах и регенераторная анемия. Однако частое несовпадение между уровнем метгемоглобинемии и тяжестью интоксикации заставляет предположить возможность превращения гемоглобина и в другие патологические дериваты — сульфгемоглобин (вердоглобин — S, SfHb) и нитрооксигемоглобин (NOHb), — выявление которых позволит расширить представление о механизме токсического действия этой группы веществ на красную кровь.

В связи с вышеизложенным цель настоящей работы заключалась в выявлении кроме MetHb и телец Гейнца, SfHb и NOHb, определении состояния нативности молекулы гемоглобина, а также установлении их сравнительной диагностической значимости в условиях экспериментального острого и подострого отравления веществами из класса ароматических нитро-, аминосоединений.

Для решения поставленной задачи проводилось спектрофотометрическое определение MetHb, SfHb в % и общего гемоглобина (Hb) в *г%* в одной пробе крови методом Кушаковского (1968). Присутствие в крови NOHb учитывалось по наличию характерных для него максимумов поглощения при 565—540 *ммк* (Haurowitz, 1958), а также вычислялись коэффициенты устойчивости гемоглобина (K_E) и Гюфнера по соотношению величин оптической плотности: в первом случае — при $\frac{500}{540}$ *ммк* (Х. К. Юнусова, Н. К. Демокидова, 1966) и во втором — при $\frac{540}{560}$ *ммк* (А. М. Чарный, 1947). Кроме этого, производился подсчет телец Гейнца в %.

Эксперименты проведены на 49 белых крысах-самцах, которые подвергались острой затравке (подкожно) анилином и нитробензолом в дозе 0,2 *г/кг,* а

также подострой — анилином, пара-хлоранилином (п-ХА), нитробензолом и пара-нитрохлорбензолом (п-НХБ) в дозе 0,1 *г/кг* ежедневно в течение 10 дней.

Вышеперечисленные показатели (за исключением NOHb) в остром опыте учитывались в норме, через 3, 24 часа, а затем через 2, 3, 5, 7, 9, 12, 14, 16, 19 суток и через месяц после затравки для того, чтобы проследить время появления изменений, максимум их выраженности и скорость восстановления.

В подостром опыте все показатели исследовались до затравки, после 5 и 10 инъекций яда, через 7 дней после прекращения затравки всеми веществами, а также через 14 дней (только в случае п-НХБ). Полученные данные обработаны статистически.

Установлено, что острое отравление анилином и нитробензолом приводит к развитию не только метгемоглобинемии с появлением телец Гейнца в эритроцитах, но также сульфгемоглобинемии и к нарушению устойчивости молекулы гемоглобина на фоне анемии.

В остром опыте анемизирующий эффект (снижение содержания Hb) развивается через 3 часа после затравки нитробензолом и только на вторые сутки с момента затравки анилином. И хотя максимум сдвига в обоих случаях во времени (на третьи сутки после затравки), и количественно (9% в опыте при 12,3% в исходном фоне, $p<0{,}01$) одинаков, нормализация содержания Hb при отравлении анилином наступает значительно медленнее (на 9-е сутки) по сравнению с нитробензолом (на 5-е сутки). По продолжительности анемизирующего эффекта анилин следует признать более агрессивным, чем нитробензол.

Метгемоглобинемия в остром опыте отмечалась в течение первых 7 суток после затравки животных как анилином, так и нитробензолом. При этом нарастание MetHb происходило наиболее интенсивно в первые сутки после введения обоих веществ, достигая максимального уровня через 3 часа после затравки (в среднем 44,98% для анилина и 20,1% для нитробензола при 6,98% в исходном фоне, $p<0{,}001$). На 9-е сутки с момента введения веществ содержание MetHb в крови животных нормализовалось.

SfHb практически отсутствует у интактных животных, составляя в среднем 0,15—0,22%. Острое отравление анилином и нитробензолом приводит к развитию выраженной сульфгемоглобинемии, которая появляется через 3 часа после введения обоих веществ и достигает своего максимума (1,88—2,09%) на вторые-третьи сутки. Анилин по интенсивности вызываемого сдвига стоит на первом месте. Отличительной особенностью сульфгемоглобинемии является ее продолжительность. Даже через месяц после однократной затравки анилином и нитробензолом содержание SfHb не нормализовалось.

Таким образом, причиной развития анемии в условиях острого отравления анилином и нитробензолом является образование па-

тологических дериватов гемоглобина — MetHb и SfHb: в первом случае — путем окисления железа гема, а во втором — окисления α-метиновой группы порфиринового кольца гема.

Несмотря на высокое содержание MetHb и SfHb через 3 и 24 часа после затравки анилином и нитробензолом, тельца Гейнца в эритроцитах не обнаруживаются. Их появление (в среднем 4,2—5,4%) отмечено при воздействии как анилина, так и нитробензола только на вторые сутки, максимальное содержание — на третьи сутки (15,2% в первом случае, 12,0% — во втором) и полное исчезновение — на 12-е сутки после затравки. Следовательно, тельца Гейнца обнаруживаются в эритроцитах после нормализации метгемоглобинемии, но исчезают на фоне сохраняющейся сульфгемоглобинемии.

Коэффициенты нативности молекулы гемоглобина $\left(К_Е\frac{500}{540}ммк\right)$ и Гюфнера $\left(К_Е\frac{540}{560}ммк\right)$ в остром опыте изменялись разнонаправленно, но особенности их динамики были сходными для обоих веществ.

$К_Е\frac{500}{540}ммк$ и $К_Е\frac{540}{560}ммк$, составляя у интактных животных величины, в среднем равные соответственно 0,46 и 1,57, под влиянием исследуемых веществ изменялись уже через 3 часа после затравки: в первом случае — до 0,59 ($p<0,01$) и до 1,46 ($p<0,05$), во втором — достигая максимума на 3-и сутки. Указанный сдвиг идет параллельно развитию анемии, метгемоглобинемии и образованию телец Гейнца.

Появление телец Гейнца и изменения $К_Е\frac{500}{540}ммк$ и $К_Е\frac{540}{560}ммк$ под влиянием анилина и нитробензола в условиях острого отравления выражены примерно одинаково.

Для подострого отравления анилином, п-ХА, нитробензолом и п-НХБ характерны те же изменения, которые свойственны острому отравлению анилином и нитробензолом: метгемоглобинемия, сульфгемоглобинемия, появление телец Гейнца в эритроцитах и нарушение устойчивости молекулы гемоглобина на фоне анемии. Кроме этого, при подостром воздействии всех исследуемых веществ отмечено появление еще одного патологического деривата гемоглобина — NOHb, о чем свидетельствует изменение абсорбционного спектра при 565—540 *ммк* у опытных животных. При этом нитробензол как нитрооксигемоглобинообразователь активнее анилина. Введение хлора в молекулы указанных веществ усиливает их способность к образованию NOHb.

Обращает на себя внимание тот факт, что на фоне подострого отравления всеми веществами развитие анемии идет параллельно образованию телец Гейнца и нарушению устойчивости молекулы гемоглобина (по данным повышения $К_Е\frac{500}{540}$*ммк* и снижения $К_Е\frac{540}{560}$*ммк* в течение всего периода затравки) с максимумом сдвига после 5 инъекций. Перечисленные показатели нормализуются через 7 дней после прекращения затравки. Метгемоглобинемия и нитрооксигемоглобинемия сохранялись дольше, исчезая лишь через 14 дней после окончания затравки.

В отличие от вышеперечисленных сдвигов сульфгемоглобинемия наблюдалась даже через 14 дней после прекращения затравки, а ее максимум соответствовал 10-м суткам затравки, свидетельствуя о медленной элиминации SfHb из организма.

Таким образом, хлорпроизводные (п-ХА и п-НХБ) оказались токсичнее своих родоначальников: анилина и нитробензола. Максимум MetHb при воздействии анилина и нитробензола составляет в среднем соответственно 11,99% и 9,66%, а при отравлении п-ХА и п-НХБ — 13,82% и 17,9%. Максимальные величины SfHb при воздействии анилина и нитробензола в среднем равны соответственно 1,29 и 1,56%, тогда как при воздействии п-ХА и п-НХБ они составляют 3,28% и 4,79%.

Анилин активнее нитробензола вызывает образование телец Гейнца; хлорирование анилина и нитробензола усиливает указанный эффект. Наши данные подтверждают мнение о том, что деградация молекулы гемоглобина и осаждение его в виде гранул — телец Гейнца обусловлены в основном процессом метгемоглобинообразования. Что касается зависимости образования телец Гейнца от сульфгемоглобинемии (Mills, Randall, 1958), то нам ее проследить не удалось.

Оценка вышеперечисленных критериев токсического действия в аспекте их сравнительной чувствительности позволяет сделать вывод о том, что в условиях острого и подострого отравления анилином, нитробензолом, п-ХА и п-НХБ наиболее закономерной и стойкой среди наблюдавшихся сдвигов оказалась сульфгемоглобинемия. По своей диагностической значимости к ней примыкают метгемоглобинемия и нитрооксигемоглобинемия. Что касается остальных показателей (гемоглобин, коэффициент устойчивости гемоглобина, коэффициент Гюфнера и тельца Гейнца), то их использование для целей диагностики отравления анилином, нитробензолом и их хлорпроизводными может иметь лишь вспомогательный характер.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА АНТИГИПОКСИЧЕСКИХ СВОЙСТВ ПРОИЗВОДНЫХ ФЕНАЗИНА

В. М. Виноградов, Ю. С. Розум, М. В. Нацюк, Л. В. Пастушенков, Л. Ф. Рачинский, В. Н. Руденко, С. М. Смирнова. Ленинград, Киев

Мы провели синтез 20 производных феназина, рассчитывая получить вещества с высокой электронакцепторной способностью и менее выраженной токсичностью. Методы синтеза опубликованы в химической литературе (Ю. С. Розум, 1959, 1961, и др.). В настоящем сообщении дается краткий обзор результатов экспериментального изучения препаратов.

Экспресс-оценка осуществлялась на мышах при остром смертельном отравлении их нитритом натрия (240 *мг/кг*, подкожное введение) и цианидом калия (15 *мг/кг*). Исследуемые препараты инъецировались под кожу сразу после введения цианистого калия и через 10 мин. после отравления нитритом. Результаты опытов приведены в табл. 1.

Наибольший интерес для дальнейшего изучения представили препараты № 1, 7, 8, 10, 12 и 15. Обращает на себя внимание то обстоятельство, что для проявления защитного эффекта совершенно необходима способность веществ к внутримолекулярному перераспределению зарядов с акцептированием водорода и электрона по типу:

Необходимо было оценить возможность применения отобранных соединений в комплексной терапии цианидных отравлений. Для этого группе животных, отравленных цианистым калием (15 *мг/кг*), в качестве первичного антидота вводили нитрит натрия (240 *мг/кг* внутрибрюшинно), после чего — препарат № 12 (по 5 *мг/кг* трижды с интервалами 30—40 мин.). Применение нитрита в указанной дозе обеспечило 100% защитный эффект при отравлении цианидом на срок 30—90 мин., после чего животные погибали. В группе мышей, получавших сочетание нитрита натрия с препаратом № 12, наблюдалась 100% выживаемость. Таким образом, применение производных феназина позволило

Таблица 1. Сравнительная активность феназинов при отравлении мышей нитритом натрия и цианистым калием

№ препарата	Химическое название препарата	$ЛД_{50}$ препарата, *мг/кг*	Эффективность при отравлении $NaNO_2$, 240 *мг/кг* подкожно			Эффективность при отравлении KCN, 15 *мг/кг* подкожно			Защитный индекс $ЕД_{50}/ЛД_{50}$
			доза, *мг/кг*	количество животных	выживаемость, %	доза, *мг/кг*	количество животных	выживаемость, %	
	Контроль (физ. раствор)	—	—	260	0	—	185	0	—
	5-Метилфеназиний	19—20	0,25	10	0	—	—	—	—
	метилсульфат		0,5	40	60	10	20	60	40
			1	20	100	20	10	100	—
			5	10	100	—	—	—	—
			10	10	100	—	—	—	—
	5-Этилфеназиний	40—44	0,5	10	10	—	—	—	—
	метилсульфат		1	60	65	10	20	80	44
			5	20	100	15	10	100	—
			10	20	100	—	—	—	—
1	1,9-Диметокси-5-ме-	260	1	30	45	10	20	50	—
	тилфеназиний метил-		5	20	80	30	20	60	130
	сульфат		10	20	90	60	20	80	—
			20	40	100	—	—	—	—
2	2-Фенил-3-оксо-5-этил-3,5-дигидрофеназин	—	20	10	0	30	10	0	—
3.	3-Метокси-5-метил-10-	—	5	20	65	—	—	—	—
	окись феназиний ме-		10	20	90	10	10	20	—
	тилсульфат		30	10	10	30	10	20	—
4	3-Бензиламино-5-этил-	—	10	10	0	—	—	—	—
	феназиний этилсульфат		20	10	80	30	10	0	—
5	3-Оксо-5-этил-3,5-		50	10	100	—	—	—	—
	дигидрофеназин		20	10	0	30	10	0	—
6	1,2-Бензо-5-метил-7-								
	морфолилфеназиний	—	10	20	100	10	10	20	—
	метилсульфат		20	15	100	—	—	—	—

№ препарата	Химическое название препарата	ЛД₅₀ препарата, мг/кг	Эффективность при отравлении $NaNO_2$, 240 мг/кг подкожно			Эффективность при отравлении KCN, 15 мг/кг подкожно			Защитный индекс $ЕД_{50}$, $ДЛ_{50}$
			доза, мг/кг	количество животных	выживаемость, %	доза, мг/кг	количество животных	выживаемость, %	
7	3-Морфолил-5-ме-	180	5	20	40	5	15	93	—
	тилфеназиний метил-сульфат	190	10	20	100	10	20	70	27
8	3-Метокси-5-метилфе-	38	0,25	10	40	—	—	—	—
	назиний метилсульфат		0,5	10	60	2,5	10	40	76
			1	10	90	10	10	60	—
			5	10	100	20	10	60	—
			25	10	100	25	10	40	—
9	3-Метокси-5-(2′-окси-этил)феназиний хлорид	Плохо растворим; в границах доступных доз не активен							
10	1,5-Диметилфеназиний	175	25	20	55	40	10	40	7
	метилсульфат	в брюшину	100	20	100	100	10	100	—
11	1-Метил-5-(2′-оксиэтил)	—	40	10	0	—	—	—	—
	феназиний хлорид		50	10	0	—	—	—	—
			80	10	0	80	10	0	—
12	3-Морфолил-5-этил	212	2	10	50	5	10	0	—
	феназиний этилсуль-		5	50	100	10	10	20	106
	фат		10	30	100	50	10	0	—
13.	3-Этокси-5-этилфена-	85	5	10	80	5	10	0	28
	зиний этилсульфат		10	10	100	10	10	0	—
14	3-6-Диметокси-5-этил-	—	10	10	0	—	—	—	—
	феназиний метилсуль-		50	10	30	—	—	—	—
	фат		100	10	70	—	—	—	—
15	3-Морфолил-5-этил-	175	1	10	0	—	—	—	—
	феназиний метилсуль-		2	10	20	—	—	—	—
	фат		5	10	100	5	10	0	44
			10	10	100	10	10	0	—

№ препарата	Химическое название препарата	$ЛД_{50}$ препарата, *мг/кг*	Эффективность при отравлении $NaNO_2$, 240 *мг/кг* подкожно			Эффективность при отравлении KCN, 15 *мг/кг* подкожно			Защитный индекс $ЕД_{50}/ЛД_{50}$
			доза, *мг/кг*	количество животных	выживаемость	доза, *мг/кг*	количество животных	выживаемость, %	
16	2-Гидрохлоридамино-	—	10	10	0	—	—	—	—
	феназин		50	10	0	—	—	—	—
17	3-Бензиламино-5-этил-	—	5	10	0	—	—	—	—
	феназиний метилсуль-		10	10	80	—	—	—	—
	фат		100	10	100	50	10	20	—
18	3-Бензиламино-5-этил-	—	10	10	0	—	—	—	—
	феназиний этилсульфат		50	10	0	—	—	—	—
			100	10	50	—	—	—	—

раздвинуть рамки антидотной терапии цианидных отравлений и применять нитрит натрия, не опасаясь избыточного метгемоглобинообразования.

Особенно высокая надежность действия феназинов при нитритных отравлениях заставила заподозрить наличие специфического эффекта, который мог быть обусловлен вмешательством препаратов в процесс энзиматического восстановления метгемоглобина в гемоглобин с участием системы НАД/НАД-H_2. Для проверки этого предположения выполнена серия опытов с определением динамики образования и редукции метгемоглобина при профилактическом и лечебном назначении ряда наиболее активных препаратов. Результаты, полученные с различными феназинами, были одинаковыми: наблюдалась четко выраженная задержка образования метгемоглобина и значительное ускорение его редукции. В общей форме установлена корреляция между защитным эффектом феназинов при нитритной интоксикации и способностью их к деметгемоглобинообразованию.

Подобным механизмом трудно объяснить защитное действие препаратов при отравлении цианидами. В серии опытов с гомогенатом печени крыс исследовалось влияние метилфеназиния метилсульфата (как представителя группы) на потребление кислорода в аппарате Варбурга. При этом установлено, что добавка препарата в среду (10^{-6}—10^{-8} *M*) существенно не сказывается

на тканевом дыхании. Если же последнее подавить цианидом (на 90—95%), добавка метилфеназиния метилсульфата на 35—45% восстанавливает потребление кислорода гомогенатом. По всей вероятности, препарат усиливает так называемое цианорезистентное дыхание, хотя мы не располагаем пока доказательствами прямой реактивации цитохромоксидазы. Следует отметить, что защитное действие феназинов при цианидном отравлении проявляется лишь в тех случаях, когда яд вызывает гибель контрольных животных в пределах 8—12 мин. Если партия мышей оказывается малоустойчивой и контроль гибнет через 2—3 мин. после затравки, даже профилактическое применение феназина оказывается безрезультатным: наблюдается лишь незначительное (в 2—3 раза) удлинение срока жизни мышей.

Для оценки общих антигипоксических свойств производных феназина выполнено несколько серий опытов, в которых эффективность препаратов оценивалась: а) при «подъеме» крыс в барокамере на критическую высоту (12 *км*, экспозиция 45 мин.); б) при одномоментной перевязке у крыс обеих сонных артерий; в) при кровопотере у крыс (3 *мл/100 г* веса тела) и собак (гипотензия по Уиггерсу до 30 *мм* рт. ст. в течение 1,5 часа) без возмещения дефицита крови; г) при ожоговом шоке у крыс и кроликов (ожог 30% поверхности); д) при истощающей физической работе в условиях высокой температуры среды (45°С). Данные этих опытов частично опубликованы (А. Белов, 1968; В. Н. Белый, 1966; В. М. Виноградов и соавт., 1967), и здесь приводятся в табл. 2.

Как видно из табл. 2, феназины оказались в той или иной мере активными при всех состояниях, где гипоксия играет роль узлового пункта патологии. Следует подчеркнуть, что применение препаратов при кровопотере (собаки) и ожоговом шоке (кролики) сопровождалось улучшением не только функциональных (артериальное давление, ЭКГ, ЭЭГ), но и биохимических показателей. Отмечена четкая нормализация кислотно-щелочного равновесия, устранение резко выраженной лактацемии и кислородного долга. В опытах с перевязкой сонных артерий отмечена положительная динамика ряда биохимических показателей: менее выраженный прирост сорбционных свойств мозга и меньшее накопление неорганического фосфата, лучшее сохранение фосфолипидов и уменьшение степени активации НАД-зависимых дегидрогеназ в ответ на гипоксию.

В заключение можно отметить, что многим четвертичным производным феназина присуща достаточно выраженная антигипоксическая активность. Она проявляется при различных формах

Таблица 2. **Эффективность феназинов при гипоксии различного происхождения**

Модель, показатель	Время наблюдения, часы	Препарат, доза	Выживаемость, %	
			контроль	опыт
«Подъем» крыс в барокамере	2	5-Метилфеназиний метилсульфат, 25 *мг/кг*	2	35
Перевязка сонных артерий	24	5-Метилфеназиний метилсульфат, 20 *мг/кг* дважды с интервалом 12 часов	20—30	90
		5-Метилфеназиний метилсульфат, 10 *мг/кг* дважды	—	100
		№ 8, 10 *мг/кг* дважды	—	100
Ожоговый шок у крыс	96	5-Метилфеназиний метилсульфат, 10 *мг/кг,* затем по 5 *мг/кг* ежедневно	12	63
Кровопотеря у крыс	12	5-Метилфеназиний метилсульфат, 10 *мг/кг*	30	55
		№ 1, 30 *мг/кг*	—	70
		№ 7, 50 *мг/кг*	—	50
		№ 12, 25 *мг/кг*	—	65
		№ 10, 25 *мг/кг*	—	45
Геморрагический шок у собак	12	5-Метилфеназиний метилсульфат, 2 *мг/кг* в/в	6	60
		№ 1, 5 *мг/кг* в/в	—	80

кислородного голодания, но наиболее ярко — при отравлении нитритами. Последнее обстоятельство связано также с деметгемоглобинообразующими свойствами препаратов. Наибольший интерес для дальнейшего изучения представляют вещества под № 1, 7, 8 и 12, у которых защитный индекс максимален.

К ВОПРОСУ О ПРИМЕНЕНИИ НЕКОТОРЫХ ТИОЛОВЫХ ПРЕПАРАТОВ ПРИ ОТРАВЛЕНИИ АНИЛИНОМ

Г. Н. Войтенко. Киев

Задачей данной работы явилось изучение редуцирующей способности цистеамина при анилиновой метгемоглобинемии.

Были поставлены 2 группы опытов на собаках. Животным 1-й группы (контроль) анилин вводили подкожно в дозе 0,03 *мл/кг* веса, 2-й — одновременно с анилином подкожно вводили цистеамин в дозе 0,5 *г*. Кровь из вены для исследования

Таблица 1. **Содержание метгемоглобина (% по отношению к общему**

Норма	Время			
	30 мин.	1 час	3 часа	4 часа
3,47±0,28	9,26±3,60	14,20±3,05	33,30±8,00	41,60±6,80
P	<0,02	<0,001	<0,001	<0,001
n	5	5	5	5

Таблица 2. **Содержание метгемоглобина (% по отношению к общему гемо-**

Норма	Время			
	30 мин.	1 час	3 часа	4 часа
3,63±0,05	5,61±0,95	6,47±1,38	23,50±5,27	27,44±2,22
P	<0,001	<0,002	<0,02	<0,001
n	5	5	5	5

брали однократно через 30 мин., 1, 3, 4, 5 часов, 1, 3, 7, 10 суток после отравления и определяли концентрацию метгемоглобина в крови по методу Austin, Drabkin (1937).

Данные об изменении концентрации метгемоглобина в крови у контрольных животных представлены в табл. 1.

У животных после введения анилина отмечалось повышение концентрации метгемоглобина, максимальное содержание которого определялось через 3—5 часов после отравления. Затем наблюдалось постепенное снижение концентрации метгемоглобина с восстановлением на 7—10-е сутки.

Данные об изменении концентрации метгемоглобина в крови животных, леченных цистеамином, представлены в табл. 2.

В крови данной группы животных отмечалось постепенное нарастание количества метгемоглобина, однако определяемые величины были меньшими, чем у контрольной группы животных. Так, в период интоксикации, характеризующийся максимальным содержанием метгемоглобина в крови (3—5 часов после отравления), количество метгемоглобина было на 12—17% ниже, чем у животных контрольной группы. Кроме того, наблюдалось более легкое течение интоксикации, а нормализация содержания метгемоглобина происходила в более ранние сроки, чем в контроле.

гемоглобину) в крови животных при отравлении анилином

после отравления				
5 часов	1-е сутки	3-и сутки	7-е сутки	10-е сутки
37,60±7,60 <0,001	13,00±4,10 <0,001	5,35±1,10 >0,1	4,51±1,40 >0,1	5,44±1,10 >0,1
5	5	5	5	5

глобину) в крови животных при отравлении анилином и лечении цистеамином

после отравления				
5 часов	1-е сутки	3-и сутки	7-е сутки	10-е сутки
26,26±2,87 <0,001	4,69±0,86 <0,002	6,61±2,10 <0,05	5,62±1,64 <0,02	3,97±1,65 >0,1
5	5	5	5	5

Таким образом, полученные результаты подтверждают данные литературы о том, что тиоловые препараты, в частности цистеамин, оказывают редуцирующий эффект при отравлениях метгемоглобинообразователями. Это позволяет предположить, что среди тиоловых соединений могут быть найдены препараты, обладающие выраженным редуцирующим эффектом в условиях воздействия на организм анилина.

К ТОКСИКОЛОГИЧЕСКОЙ ХАРАКТЕРИСТИКЕ СОЛЯНОКИСЛОГО ПАРА-ФЕНЕТИДИНА И ХЛОРИСТОГО 5-ЭТОКСИФЕНИЛ-1,2-ТИАЗТИОНИЯ —ПРОДУКТОВ ПРОИЗВОДСТВА КУБОВОГО КРАСИТЕЛЯ ТИОИНДИГО ОРАНЖЕВОГО «КХ»

Н. М. Василенко, А. А. Наконечный, Харьков

В процессе производства органических красителей, в частности кубового красителя тиоиндиго оранжевого «КХ», широко применяющегося для крашения меха, шелка и шерсти, а также для печати по хлопчатобумажным тканям, можно отметить следую-

щие профессиональные вредности: солянокислый пара-фенетидин (СПФ), который служит сырьем, и промежуточный продукт — хлористый-5-этоксифенил-1,2-тиазтионий (ХТТ).

Материалы санитарно-гигиенического обследования условий труда на указанном производстве свидетельствуют о том, что ряд технологических операций сопровождается поступлением пыли СПФ и ХТТ в воздух рабочей зоны в концентрациях, равных соответственно 60—1763 и 1—938 *мг/м³*.

СПФ ($C_8H_{12}ONCl$) — производное этоксианилина, кристаллическое вещество с температурой плавления 234° С, легко растворимое в воде и способное возгоняться.

ХТТ ($C_8H_8ON_2Cl$) — гетероциклическое сероорганическое соединение ионного типа, в обычных условиях — желтый кристаллический порошок с острым раздражающим запахом, растворимый в воде, обладает высокой реакционной способностью (М. К. Беззубец, 1947).

Изучалось действие обоих веществ на организм в эксперименте на 380 крысах разного пола в условиях острого, подострого и хронического воздействия при подкожном пути введения. Кроме этого, осуществлена аэрогенная затравка СПФ в условиях хронического эксперимента.

В серии острых модельных опытов найдены абсолютно смертельные ($ЛД_{100}$) и максимально переносимые дозы, которые для СПФ оказались равными соответственно 0,95 и 0,45 *г/кг*, а для ХТТ — 2,75 и 0,75 *г/кг*. Величины среднесмертельных доз ($ЛД_{50}$), вычисленные по методу Behrens, Schlosser (1957), для СПФ и ХТТ составили соответственно 0,62 и 1,75 *г/кг* веса.

При изучении способности СПФ и ХТТ к кумуляции по методике Черкинского, Красовского, Тугариновой (1964) кумулятивный эффект не выявлен. СПФ способствует развитию привыкания.

Для суждения о характере и степени токсического действия изучавшихся веществ в условиях подострого и хронического травления определялись: вес тела и весовые коэффициенты внутренних органов; гематологические показатели (включая определение метгемоглобина и подсчет телец Гейнца). Исследовалось функциональное состояние печени с учетом белковых проб (гликоген, протромбин), а также ферментообразовательной способности ее. Функциональное состояние почек оценивалось, исходя из содержания креатина и остаточного азота в крови. Кроме этого, определялось содержание свободных сульфгидрильных групп (SH-групп) в сыворотке крови, восстановленного глютатиона в цельной крови; оценивался С-витаминный баланс внутренних органов.

Подострое отравление СПФ воспроизводилось путем ежедневного введения препарата в течение 10 дней подряд в дозе 0,1 *г/кг* в виде 5% масляной взвеси.

Наиболее специфическим проявлением общетоксического действия СПФ в условиях подострого воздействия служит развитие

гипохромной анемии регенераторного типа, а также образование метгемоглобина, сопровождающееся появлением телец Гейнца.

В условиях хронического отравления, развивавшегося в результате введения СПФ в дозе 0,12 *г/кг* веса дважды в неделю в течение 3 месяцев, появлялись признаки анемии, наиболее четко выраженные через 1,5 месяца после начала затравки. В последующем изменения со стороны красной крови имели волнообразный характер.

Заслуживает внимания тот факт, что спустя три недели после начала затравки у половины животных количество метгемоглобина в крови превышало 5%, тогда как в последующем, спустя два-три месяца, содержание метгемоглобина практически соответствовало контрольным цифрам. По-видимому, это сопряжено с усилением процесса редукции метгемоглобина как защитно-приспособительной реакции организма.

Что касается телец Гейнца, то они обнаруживались у большинства животных начиная с 1,5-месячного срока затравки и у всех — к концу 3-месячного хронического воздействия.

Сдвиги показателей белой крови ограничивались лейкоцитозом на фоне подострого воздействия, который характерен и для начального этапа (1 месяц) хронического воздействия.

Описанные изменения гематологических показателей согласуются с увеличением весового коэффициента селезенки, наблюдавшегося при подостром отравлении и на всех этапах хронического воздействия СПФ. Наиболее вероятно, что это обусловлено гипергемолизом.

Из показателей, характеризующих функциональное состояние печени, изменялось соотношение белковых фракций сыворотки, по-разному выраженное в зависимости от формы и сроков воздействия. Наблюдавшаяся диспропорция под влиянием СПФ свидетельствует о его гепатотоксическом действии.

Наряду с этим СПФ обладает способностью повреждать почки, что проявилось повышением при подостром отравлении уровня остаточного азота в крови у крыс-самцов и креатинина — у крыс-самок.

Изменение баланса витамина С в сторону его дефицита удалось проследить в селезенке и поджелудочной железе у крыс-самок и в почках у крыс-самцов при подостром воздействии.

Таким образом, для токсического действия СПФ характерно анемизирующее влияние с эффектом метгемоглобинообразования и повреждающее действие на печень и почки.

Указанные критерии явились отправными в проведении хронического эксперимента с ингаляционной затравкой СПФ в тече-

ние 5 месяцев при ежедневной 4-часовой экспозиции с целью установления концентрации этого вещества, вызывающей пороговый эффект, что является необходимым для обоснования предельно допустимой концентрации (ПДК) в воздухе производственных помещений.

В условиях хронического воздействия были испытаны 2 концентрации СПФ: 5 и 1 *мг/м*^{3}.

Воздействие СПФ в концентрации 5 *мг/м*^{3} вызывало частичную гибель животных на 4-й месяц затравки и заметное отставание прироста веса сравнительно с контрольной группой. Вместе с тем по мере продолжения затравки появлялись признаки анемии в виде снижения процентного содержания гемоглобина (на 3-м и 4-м месяцах затравки), которому предшествовали на 1-м месяце затравки уменьшение количества эритроцитов и выраженный ретикулоцитоз. По окончании затравки (т. е. спустя 5 месяцев) увеличивался весовой коэффициент селезенки. Наблюдавшееся параллельно с этим увеличение содержания витамина С в надпочечниках служит показателем подавления их функции под влиянием СПФ.

В результате хронической затравки животных СПФ в концентрации 1 *мг/м*^{3} изменялось меньшее число исследовавшихся показателей, причем сдвиги были менее выраженными. Так, изменения периферической крови касались только содержания гемоглобина на 4-м месяце с момента начала затравки. После завершения затравки было обнаружено возрастание содержания витамина С в надпочечниках и уменьшение протромбинового времени.

Установлено также, что спустя 1 месяц после прекращения затравки (1 *мг/м*^{3}) нормализовались все показатели и только содержание витамина С в надпочечниках продолжало оставаться повышенным.

Таким образом, концентрацию СПФ 5 *мг/м*^{3} следует признать токсической, а концентрацию 1 *мг/м*^{3} можно признать близкой к пороговой. Исходя из вышеизложенного, можно считать, что величина ПДК для СПФ должна быть ниже 1 *мг/м*^{3}.

Изучение характера и степени токсичности ХТТ в условиях подострого воздействия (0,25 *г/кг*) показало, что указанное вещество вызывает заметное снижение прироста веса. Кроме этого, ХТТ приводит к изменениям в картине периферической крови в виде снижения процентного содержания гемоглобина и тенденции к ретикулоцитозу. Весь период отравления ХТТ характеризовался незначительной метгемоглобинемией и наличием в крови телец Гейнца. Влияние ХТТ на печень проявилось в увеличении

весового коэффициента этого органа, а также в изменении белкового спектра крови в сторону гипоальбуминемии и появлении диспротеинемии у всех животных. Весьма характерно для подострого отравления ХТТ значительное снижение содержания SH-групп и повышение восстановленного глютатиона в крови.

На отдельной серии животных в условиях подострого воздействия изучалось влияние ХТТ на центральную нервную систему (ЦНС) с учетом суммационно-порогового показателя по Сперанскому (1965). При этом найдено, что ХТТ способен угнетать ЦНС, что выражается в увеличении числа импульсов, необходимых для возникновения ответной реакции у опытных крыс, по сравнению с контрольными. При этом развивавшиеся в периоде восстановления изменения суммационной способности ЦНС медленно поддавались обратному развитию.

В условиях хронического воздействия ХТТ (0,35 *г/кг* дважды в неделю в течение трех месяцев) заметно менялось поведение и общее состояние животных, которые становились агрессивными и отставали в весе, особенно к концу затравки. Наряду с этим при отсутствии изменений в периферическом составе красной крови отмечалось увеличение весового коэффициента селезенки на всех этапах исследования.

В условиях хронического воздействия ХТТ оказывал определенный гепатотоксический эффект, который в первой половине затравочного периода проявлялся только снижением β-глобулиновой фракции сыворотки, а в дальнейшем — более глубокими изменениями в белковом спектре крови в виде гипопротеинемии с гипоальбуминемией, снижения альбумино-глобулинового коэффициента и повышения α_1-глобулиновой фракции.

По аналогии с подострым отравлением ХТТ вызывал подавление активности SH-групп к концу 3-го месяца затравки.

Вышеизложенное позволяет заключить, что ХТТ обладает выраженным общетоксическим действием и может быть отнесен к политропным ядам.

Учитывая жалобы работающих на раздражающее действие при контакте с ХТТ в условиях производства, а также указания об ирритативных свойствах этого вещества (И. И. Воронцов, 1962), мы решили объективно оценить раздражающее действие ХТТ в эксперименте. Для этого была использована оригинальная пневмографическая методика, основанная на рефлекторном изменении ритма дыхательных движений кроликов при раздражении рецепторов слизистых верхних дыхательных путей (М. П. Слюсарь, Н. Н. Василенко, В. В. Лабунский, 1966). Кролики (31) подвергались ингаляционной динамической затравке

пылью ХТТ индивидуальным методом в маске при 45-минутной экспозиции.

В результате выполненных исследований выявлено, что ХТТ в диапазоне концентраций 10—0,4 *мг/м*³ вызывает закономерное урежение ритма дыхательных движений в течение первых 15 мин. Интенсивность этого сдвига пропорциональна величине действующей концентрации ХТТ. Минимальной концентрацией ХТТ, при которой еще отмечался сдвиг в пневмограммах, явилась 0,4 *мг/м*³, в связи с чем эту концентрацию можно считать пороговой по критерию раздражающего действия.

ХТТ в условиях подострого и хронического отравления при подкожном пути введения проявил себя как вещество, обладающее политропным действием, вызывая трофические нарушения, явления анемии, нарушения функционального состояния печени, обмена биологически активных сероорганических соединений, усиление тормозных процессов в ЦНС.

Исследование ирритативных свойств ХТТ с помощью оригинальной пневмографической методики на кроликах позволило установить, что это вещество вызывает закономерное урежение ритма дыхательных движений. Концентрации 0,4 *мг/м*³ является пороговой по критерию раздражающего действия. Следовательно, ПДК для ХТТ в воздухе рабочих помещений не должна превышать эту величину.

КАРДИОТОКСИЧЕСКИЕ СДВИГИ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ СОВМЕСТНОМ ВОЗДЕЙСТВИИ НА ОРГАНИЗМ ХИМИЧЕСКОГО ВЕЩЕСТВА, ВЫСОКОЙ ТЕМПЕРАТУРЫ И ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКИ

И. В. Савицкий, С. Д. Касьян. Киев

С целью выявления сочетанного влияния на организм таких производственных факторов внешней среды, как высокая температура воздуха и химические вещества нами были проведены экспериментальные наблюдения над животными с применением метода электрокардиографии. Естественно предположить, что при физической нагрузке функциональные изменения деятельности сердечно-сосудистой системы могут усугубляться под влиянием комбинированного воздействия на организм физических и химических агентов. Модель дозированной физической нагрузки в

эксперименте на животных получили при вращении белых крыс в вертикальном третбане (5 мин.). В каждой серии исследований все животные были разбиты на 4 группы: крысы 1-й группы подвергались комбинированному воздействию химического вещества (кобальт нитрит натрия в дозе 50 *мг/кг* или хлористый кобальт — 20 *мг/кг*) и высокой температуры (38—40°С); 2-й группы — воздействию химического вещества в соответствующей дозе; 3-й группы — воздействию высокой температуры (38—40°С); крысы 4-й группы служили контролем. ЭКГ у животных записывалась в 3 стандартных отведениях с помощью двухканального чернильнопишущего электрокардиографа до опыта, до «работы» и после «работы» в третбане.

Проведенные исследования показали, что совместное воздействие высокой температуры воздуха и химического агента оказывают более выраженное патологическое действие, чем раздельное влияние этих факторов. У животных при комбинированном воздействии соединений кобальта на фоне высокой температуры воздуха отмечались более выраженные изменения со стороны показателей веса и температуры тела, морфологии периферической крови, содержания сульфгидрильных групп и белковых фракций в сыворотке крови, потребления кислорода тканями внутренних органов и пр. Клинические признаки интоксикации, гибель животных отмечались раньше всего и в большей степени при комбинированном действии химического и термического агентов. Со стороны сердечно-сосудистой системы также отмечались заметные функциональные нарушения. Уже на 20-й день эксперимента у подопытных животных отмечена тенденция к тахикардии, увеличен вольтаж зубца *P*. У животных, подвергшихся комбинированному воздействию кобальта и высокой температуры, отмечено увеличение числа сердечных сокращений на 35 ударов в минуту по сравнению с другими группами, а также увеличение вольтажа зубца *P* на 0,12 *мв*. К 40-му дню у животных, подвергающихся воздействию высокой температуры (3-я группа) и совместному действию температуры и тиолового яда (1-я группа), тахикардия сменялась брадикардией, отмечалось снижение вольтажа зубцов *T* и *P*. В группе животных, получавших тиоловый яд, такой фазности не наблюдалось. У животных контрольной группы электрокардиограмма не отличалась от исходной.

При воздействии тиолового яда после дозированной нагрузки через 10 мин. отмечалась тенденция к тахикардии, при воздействии высокой температуры воздуха дозированная нагрузка у части животных вызывала незначительное снижение частоты сердечных сокращений. У контрольных животных дозированная фи-

зическая нагрузка приводила к незначительным изменениям ритма. Выраженное снижение частоты сердечных сокращений наблюдалось после физической нагрузки у животных, подвергшихся комбинированному воздействию химического и термического агентов, кроме того, у этих животных уменьшался вольтаж зубцов *R* и *T*.

Таким образом, результаты экспериментальных исследований показывают, что наибольшие функциональные изменения со стороны сердечно-сосудистой системы наблюдаются при комбинированном влиянии высокой тепературы воздуха и химического агента: двухфазная реакция синусового ритма, увеличение вольтажа зубца *P*, в последующем снижение вольтажа зубца *T*. Введение дополнительной нагрузки на фоне комбинированного воздействия термического и химического факторов в виде дозированной физической «работы» также вызвало повышенную реакцию со стороны сердечно-сосудистой системы.

Выявленные электрокардиографические изменения подтверждают полученные ранее данные о том, что комплексное действие изучаемых факторов не является простой суммой эффектов, производимых каждым из этих агентов в организме. В конечном итоге комбинированное действие их характеризуется значительным усилением патологического эффекта либо он приобретает качественно новое значение.

К ВОПРОСУ О ГИСТОЛОГИЧЕСКОМ ОТОБРАЖЕНИИ НЕЙРОИНТОКСИКАЦИЙ, ВЫЗВАННЫХ ХИМИЧЕСКИМИ И БИОЛОГИЧЕСКИМИ ФАКТОРАМИ

Ю. Н. Квитницкий-Рыжов, Р. Н. Гершман. Киев

Результаты анализа литературных данных свидетельствуют о необходимости дальнейшей разработки актуального вопроса о зависимости структурных изменений нервной системы в условиях нейроинтоксикаций от природы повреждающего агента. В частности, представляют интерес особенности формирования воспалительной и не воспалительной реакции, а также своеобразие ответа нервных структур на воздействие химических и биологических факторов. Что касается последних, то их действующим началом также являются определенные химические соединения, природа которых чаще всего остается неизученной.

В качестве модели биологической нейроинтоксикации нами изучен воспроизведенный у подопытных животных хронический

токсоплазмоз. Возбудитель этого паразитарного заболевания отличается отчетливой нейротропностью. Для врожденной и приобретенной форм токсоплазмоза у человека, согласно литературным данным, свойственно воспалительное поражение оболочек и вещества головного мозга (В. К. Белецкий, 1961; Т. Е. Ивановская, 1962; Е. Н. Игнатьева, 1963, и др.). Острый экспериментальный токсоплазмоз характеризуется серознопродуктивным менингитом, «острым набуханием», отеком, гиперемией мозга (Ю. И. Ухов, 1962), макрофагально-эндотелиальной реакцией и гранулемообразованием вокруг псевдоцист паразита (В. К. Белецкий, и соавт., 1964). Систематизированных сведений об изменениях структуры нервной системы при длительном течении экспериментального токсоплазмоза в доступной литературе мы не встретили.

В опытах находились 40 беспородных белых крыс, показавших отрицательные серологические реакции на токсоплазмоз. Заражение (штамм RH) проводилось двумя путями: внутрибрюшинным введением свежеполученного перитонеального экссудата белых мышей, больных токсоплазмозом ($10—15 \cdot 10^6$ токсоплазм),— 20 крыс, забой через $1^1/_2$ и 3 месяца; одно- двух- и трехкратным введением токсоплазменного токсина (центрифугат внутрибрюшинного экссудата белых мышей, убитых на 3-и сутки после заражения токсоплазмами) в количестве 0,5 *мл* —15 крыс, интервалы между введениями 1,5 месяца (забой от 3-го до 99-го дня опыта, на 3-й день после повторных введений). Контролем служили 5 крыс, которым подкожно вводилось 0,5 *мл* фильтрата стерильного экссудата (забой через 3 дня); кроме того, для сравнения был использован материал 10 здоровых крыс, не находившихся в каком-либо опыте.

Вскрытие животных производилось непосредственно после забоя (декапитация). Различные участки головного и спинного мозга, а также седалищного нерва фиксировались в 10% нейтральном формалине (некоторые — в бромформоле). Препараты (целлоидиновой заливки и изготовленные на замораживающем микротоме) окрашивались и импрегнировались: гематоксилин-эозином, тионином (выявление нервных клеток), гематоксилином Кульчицкого, по Марки (нервные волокна), по Рамон-и-Кахалю и Гортега (нейроглия), по Гомори (аргирофильная волокнистость).

У подопытных животных, зараженных токсоплазмами и забитых через $1^1/_2$ месяца, при микроскопическом исследовании обнаружены явления умеренной неповсеместной церебровазопатии (преимущественное набухание структурных элементов сосудистых стенок); уровень кровенаполнения внутримозговых кровеносных сосудов обычный. В полушариях большого мозга некоторых крыс выявлялись единичные некротические очажки и небольшие паравaскулярные инфекционные (паразитарные) гранулемы, в окружности которых не отмечалось ни лимфоидной инфильтрации, ни проявлений существенной нейроглиальной пролиферации. Местами наблюдались мелкие очаговые разрастания нейроглии белого

вещества, а также эпендимы. Структура нервных клеток коры, подкорковых центров, спинного мозга и нервных волокон белого вещества не нарушалась; повышения проницаемости внутримозговых кровеносных сосудов не обнаруживалось; периферические нервы оставались сохранными.

При забое через 3 месяца устанавливались присоединившиеся умеренные неповсеместные дистрофические изменения нейронов головного и спинного мозга, возрастание степени дистрофических изменений стенок внутримозговых кровеносных сосудов и очаговой глиальной гиперплазии. В головном мозге отдельных животных встречались остатки паразитарных гранулем (фаза рассасывания). Признаки менингоэнцефалита, отека-набухания мозга и поражения периферических нервов не выявлялись.

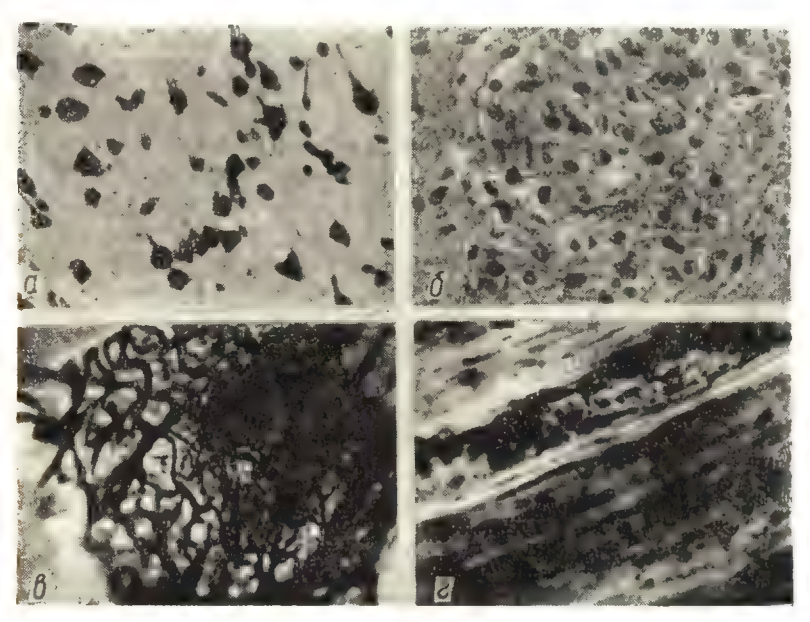
Процесс, таким образом, протекал преимущественно по типу вазоэнцефаломиелопатии (первично-дистрофическое поражение, по М. С. Толгской).

Особый интерес представляют результаты опытов с введением животным одного токсоплазменного токсина, выделенного (при помощи центрифугирования) из внутрибрюшинного экссудата больных токсоплазмозом белых мышей. В указанных условиях уже через 3 дня устанавливались выраженные изменения структуры органов нервной системы: распространенное пикноморфное набухание (реже — цитолиз) нервных клеток головного (рис. 1, *а*) и спинного мозга; умеренное диффузно-очаговое изменение миелиновых оболочек нервных волокон белого вещества (вследствие церебротропности токсина); проявления цереброваэопатии с немногочисленными мелкоклеточными (главным образом, глиальными) инфильтратами по ходу отдельных внутримозговых кровеносных сосудов (при отсутствии гиперемии); небольшие диффузно-очаговые гиперпластические и гипертрофические изменения макро- и микроглии головного и спинного мозга.

Во все сроки опыта в веществе головного мозга некоторых крыс определялись единичные очажки, состоящие из крупных эпителиоидных клеток, по всей вероятности, микроглиального генеза; после повторных введений токсотоксина в окружности таких очажков не устанавливалась глиальная реакция (рис. 1, *б*). Таким образом, введение токсотоксина обусловливало то же основное проявление структурной реакции, что и заражение токсоплазмами — тенденцию к гранулемообразованию.

Повторные введения токсоплазменного токсина не приводили к возрастанию степени структурных нарушений изученных отделов нервной системы (вероятно, в связи с выработкой специфического иммунитета и проявлением детоксицирующих свойств

нервной ткани). Выраженность и распространение дистрофических изменений нервных клеток головного мозга по мере удлинения сроков опыта, напротив, становились меньшими. Мелкоклеточная инфильтрация по ходу внутримозговых кровеносных сосудов исчезала, однако наблюдался значительный сосудистый аргирофиброз (рис. 1, *в*). Миелиновые оболочки нервных волокон белого вещества не изменялись



Гистологические изменения в мозгу белых крыс при введении токсоплазменного токсина:

а — забой через 3 дня (дистрофически измененные нейроны в коре лобной доли); *б* — забой через $1^1/_2$ месяца (очажок размягчения в коре лобной доли); *в* — забой через 99 дней (резкий аргирофиброз стенки кровеносного сосуда в коре лобной доли); *г* — забой через 99 дней (дистрофическое изменение миелиновых оболочек нервных волокон седалищного нерва). Целлоидин. Тионин (*а*), гематоксилин-эозин (*б*), импрегнация серебром по Гомори (*в*), метод Марки (*г*). Микрофотограммы. Об. × 20, ок. — гом. × 4 (*а*, *б*); об. × 40, ок. — гом. × 4 (*в*, *г*).

В отличие от экспериментов с заражением подопытных животных токсоплазмами при введении токсотоксина во все сроки опыта отмечалось отчетливое дистрофическое изменение миелиновых оболочек нервных волокон седалищного нерва (рис. 1, *г*).

Изложенное позволяет заключить, что введение токсоплазменного токсина, так же как и заражение токсоплазмами, опреде-

ляет преобладающую энцефаломиелопатию; однако нарушения структуры органов нервной системы наступают раньше и имеют бóльшую интенсивность (в процесс вовлекаются и периферические нервы).

Контрольные опыты с введением стерильного экссудата показали, что он не вызывает каких бы то ни было структурных изменений в нервной системе.

Рассматривая эти данные в сравнении с результатами проводившегося нами гистологического изучения центральной нервной системы при разнообразных экзогенных (химических) интоксикациях, например мышьяковистым водородом (Ю. Н. Квитницкий-Рыжов и соавт., 1967, 1968), можно отметить, что токсоплазмозная инфекция (заражение паразитами и их токсином) прежде всего определяет своеобразную реакцию — тенденцию к мелкоочаговому поражению головного мозга (гранулемообразование); при заражении токсоплазмами устанавливаются также первичные цереброваскулярные нарушения. Кроме того, большую роль играет индивидуальная реактивность подопытных животных; свойственные нейротоксоплазмозу структурные изменения наблюдаются не у всех белых крыс, находившихся в опыте. Перечисленные особенности характеризуют токсоплазмоз как биологическую нейроинтоксикацию.

В условиях отравления химическими соединениями (судя по данным литературы и взятому для сравнения нашему материалу) гранулемообразования в веществе головного и спинного мозга не наблюдается. Нередко выявляются признаки непосредственного (первичного) воздействия на нервноклеточные элементы. Проявления индивидуальной реактивности не очень заметны (реакция нервной системы на химическую вредность в основном оказывается диффузной, однотипной и выражена у всех животных).

Однако при хроническом экспериментальном нейротоксоплазмозе, так же как и при экзогенных химических интоксикациях, изменения центральной нервной системы протекают преимущественно по типу токсической энцефалопатии. Много общего имеют и особенности нейроглиальной реакции.

Анализ литературных и полученных нами данных, кроме того, показывает, что один и тот же этиологический фактор — возбудитель токсоплазмоза — обусловливает различную реакцию нервной системы: воспалительно-альтеративную (врожденная и приобретенная формы у человека) и происходящую преимущественно по первично-дистрофическому типу, носящую характер энцефаломиелопатии (хроническая форма в эксперименте).

Таким образом, можно предположить, что структурные изменения нервной системы в условиях нейроинтоксикаций наряду с очевидной зависимостью от природы повреждающего агента предопределяются и особенностями биологического субстрата.

ИЗОФЕРМЕНТЫ ЛАКТАТДЕГИДРОГЕНАЗЫ ПЕЧЕНИ КРЫС ПРИ ОТРАВЛЕНИИ СУЛЕМОЙ

Н. М. Петрунь, Г. В. Тюленева. Киев

Целью нашего исследования было проследить, как при интоксикации организма сулемой изменяется изоэнзимный спектр лактатдегидрогеназы (ЛДГ).

Опыты проведены на белых крысах-самцах весом 200—300 *г*. На протяжении 5 дней ежедневно крысам внутривенно вводили сулему из расчета 100 *мкг* на 100 *г* веса животного. Крыс забивали в разные сроки после введения сулемы. Печень извлекали, измельчали ножницами и гомогенизировали в стеклянном гомогенизаторе в фосфатном буфере при pH 7,4. Затем гомогенат центрифугировали при 3000 *д* в течение 15 мин., и надосадочную жидкость использовали для электрофореза. Электрофорез проводили на агаре в веронал-ацетатном буфере при pH 8,55, ионной силе 0,05. Режим электрофореза проходил при напряжении электрического поля 7—10 *в/см*, время электрофореза —2,5 часа. После разделения агаровый блок помещали в кювету с субстратной смесью Гельма для выявления активности изоферментов ЛДГ. Смесь готовилась ex temроге и состояла из 1 *мл* 1 *М* раствора молочного натрия, 1 *мл* НАД (7 *мг/мл*), 1 *мл* 0,005 *М* раствора хлористого магния, 5 *мл* 0,03 *М* раствора фосфатного буфера (pH 7,4), 3 *мл* нитросинего тетразолия (1 *мг/мл*), 0,25 *мл* раствора феназинметасульфата (1 *мг/мл*). Общий объем субстратной смеси равнялся 11,25 *мл*. Инкубировали при 37° в течение 2 часов. Зоны активности изоферментов ЛДГ выявлялись в виде фиолетовых пятен выпавшего формазана. Энзимограммы денситометрировали. Активность изоферментов определяли в процентах к общей активности лактатдегидрогеназы.

В таблице представлено количественное распределение изоферментов ЛДГ в печени в норме и в разные сроки после внутривенного введения раствора сулемы.

Из таблицы видно, что у крыс, подвергшихся многократному воздействию сулемы, происходит некоторое перераспределение активности отдельных изоформ ЛДГ. Так, в первые 2—4 дня активность $ЛДГ_1$, $ЛДГ_3$ и $ЛДГ_5$ существенно снижается. В то же время активность остальных изоферментов ($ЛДГ_2$ и $ЛДГ_4$) возрастает.

Увеличение активности $ЛДГ_1$ происходит только на 11-й день после введения сулемы, хотя тенденция к увеличению видна уже на 6-й день. В последующие сроки происходит падение актив-

Распределение изоферментов ЛДГ в печени крыс в норме и после внутривенного введения раствора сулемы

Дни после введения сулемы	Изоферменты ЛДГ печени, %				
	$ЛДГ_1$	$ЛДГ_2$	$ЛДГ_3$	$ЛДГ_4$	$ЛДГ_5$
Норма	2,1±0,44	1,9±0,38	8,4±1,07	16,5±1,34	71,1±2,93
2—4	1,9±0,38	7,6±0,70	5,6±0,47	21,6±1,15	64,2±1,73
p	>0,2	<0,001	<0,05	<0,01	<0,05
6—9	5,5±0,93	2,5±0,95	10,6±1,13	27,6±0,62	56,8±3,26
p	>0,05	>0,2	>0,1	<0,01	<0,01
11—19	7,7±0,79	3,6±0,79	9,8±0,93	28,2±1,44	50,9±1,20
p	<0,001	<0,001	>0,2	<0,01	<0,001
23—29	3,1±1,22	1,6±0,95	5,5±0,28	25,3±1,62	66,5±2,76
p	>0,5	>0,5	<0,05	<0,01	>0,2

ности этого изоэнзима. Содержание изофермента $ЛДГ_2$ увеличивается на 2—4-й день, после чего наблюдается постепенное снижение его содержания до нормы. И наоборот, содержание изофермента $ЛДГ_3$ уменьшается на 2—4-й день после введения сулемы, в последующие же сроки в содержании этого изофермента не происходит существенных отклонений от нормы. Активность $ЛДГ_4$ увеличивается на 2—4-й день, и сохраняет тенденцию к повышению вплоть до 23-го дня. В отличие от $ЛДГ_4$ активность $ЛДГ_5$ начинает уменьшаться на 2—4-й день после введения сулемы и достигает максимального снижения на 11-й день, после чего содержание ЛДГ возрастает, приближаясь к норме. Следует отметить, что к 23-му дню практически все изоферменты ЛДГ, за исключением $ЛДГ_3$, возвращаются к норме.

Из приведенных данных можно сделать вывод, что изоферменты ЛДГ начинают изменять свою активность уже на 2-й день после введения сулемы, за исключением изоформы $ЛДГ_1$. Однако при более продолжительных сроках после введения сулемы характер распределения изоферментов ЛДГ изменяется. Особенно это видно на изоферментах $ЛДГ_4$ и $ЛДГ_5$.

Так, если активность $ЛДГ_4$ увеличивается при продолжительном введении в организм крыс сулемы, то $ЛДГ_5$, наоборот, постепенно уменьшается. Эти изменения коррелируют со сроками введения сулемы.

На основании полученных данных можно сделать вывод, что введение крысам сулемы приводит к существенному изменению изоферментного спектра ЛДГ печени. Очевидно, сразу же после

введения сулемы наступают существенные изменения со стороны аэробного и анаэробного гликолиза в печени. В более отдаленные сроки происходит постепенная нормализация обоих процессов, но уровень аэробного гликолиза восстанавливается значительно раньше, чем анаэробного.

ВЛИЯНИЕ ТИОЛОВЫХ СОЕДИНЕНИЙ НА БЕЛКОВЫЙ СОСТАВ СЫВОРОТКИ КРОВИ

Л. Г. Голота. Киев

Настоящая работа посвящена изучению влияния дитиоловых соединений — унитиола, его аналога 2-(β, γ-димеркаптопропокси)-этансульфоната натрия и БАЛа, успешно применяющихся в качестве антидотно-лечебных средств при отравлении тиоловыми ядами (мышьяк, ртуть, кобальт, кадмий, свинец и пр.), а также для лечения ряда патологических состояний (воздействие ионизирующей радиации, гепатолентикулярная дегенерация, интоксикация сердечными гликозидами и пр.), на белковый состав сыворотки крови и содержание общего белка.

С этой целью интактным животным вводились терапевтические и токсические дозы дитиолов в количествах, равных 10% и 50% $ЛД_{50}$. Исследования проведены на 30 кроликах, объединенных в группы по 5 животных в каждой.

Установлено, что терапевтические дозы вышеназванных дитиолов не оказывают существенного влияния на содержание общего белка и отдельных белковых фракций.

Аналогичные данные получены после введения терапевтической дозы 2-(β, γ-димеркаптопропокси)-этансульфоната натрия (194 *мг/кг* подкожно) и БАЛа (5 *мг/кг* внутримышечно). Достоверных изменений после введения указанных препаратов как в содержании общего белка, так и белковых фракций сыворотки крови не обнаружено. Не изменялись и величины белковых коэффициентов.

При введении больших доз дитиолов изменений в содержании общего белка также не отмечалось, однако наблюдалась выраженная диспротеинемия. После введения токсической дозы унитиола (810 *мг/кг*) значительно снижалось количество альбуминов (с $4{,}37 \pm 0{,}066$ до $3{,}92 \pm 0{,}084$ *г*%; $p < 0{,}02$) и увеличивалось содержание глобулинов: α_1-глобулинов — до $0{,}58 \pm 0{,}03$ *г*% ($p < 0{,}05$), α_2-глобулинов — до $0{,}44 \pm 0{,}014$ *г*% ($p < 0{,}01$) и γ-глобулинов — до $1{,}17 \pm 0{,}07$ *г*% ($p < 0{,}05$), увеличение количества β-глобулинов

было недостоверным. Альбуминово-глобулиновый коэффициент понижался до 1,28±0,04 ($p<0,02$).

Изменения в соотношении белковых фракций наблюдались и после введения кроликам токсической дозы 2-(β, γ-димеркаптопропокси)-этансульфоната натрия (970 *мг/кг*): количество альбуминов уменьшалось с 4,14±0,09 до 3,65±0,04 *г%* ($p<0,01$), количество глобулинов увеличивалось: α_1-глобулинов — до 0,53±±0,026 *г%* ($p<0,05$), β-глобулинов — до 0,94±0,041 *г%* ($p<0,01$), γ-глобулинов — до 1,24±0,082 *г%* ($p=0,05$); увеличение количества α_2-глобулинов было недостоверным. Изменения сопровождались снижением альбуминово-глобулинового коэффициента — с 1,72±0,088 до 1,18±0,063 ($p<0,01$).

Наиболее значительные сдвиги в содержании белковых фракций сыворотки крови отмечались после введения токсических доз БАЛа (25 *мг/кг*). Количество альбуминов у этой группы животных достигало 3,47±0,107 *г%* (до введения БАЛа — 4,2±0,16 *г%*; $p<0,05$). Значительно увеличилось количество α_1-глобулинов (0,52±0,02 *г%*), α_2-глобулинов (0,42±0,014 *г%*), β-глобулинов (0,89±0,033 *г%*) и γ-глобулинов (1,25±0,048 *г%*). Обнаруженные сдвиги в содержании фракций белков сыворотки крови статистически достоверны. Альбуминово-глобулиновый коэффициент уменьшился с 1,74±0,064 до 1,12±0,045 ($p<0,002$).

Таким образом, диспротеинемия наблюдается после введения токсических доз всех исследованных дитиолов, однако наибольшей степени она достигает под влиянием БАЛа.

СТРУКТУРНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ АСТРОЦИТАРНОЙ ГЛИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА КРОЛИКОВ ПРИ ВВЕДЕНИИ ТОКСИЧЕСКИХ ДОЗ МЕКАПТИДА

Л. Е. Гончаренко. Киев

Мекаптид (2,3-димеркаптопропил-п-толилсульфид) является высокоэффективным антидотно-лечебным средством при отравлении животных смертельными концентрациями мышьяковистого водорода (Н. И. Луганский, И. Г. Мизюкова, 1961, 1962; И. Г. Мизюкова, 1963, и др.). В литературе имеются данные о влиянии лечебных и токсических доз мекаптида на внутренние органы и головной мозг подопытных животных (Ю. Н. Квитницкий-Рыжов с соавт., 1967; А. А. Писарев, 1967).

Предметом нашего изучения явился головной мозг 7 кроликов, которым одноразово вводили токсические (5 *г/кг* и 10 *г/кг*)

дозы мекаптида. Один из кроликов, получивший мекаптид в дозе 10 *г/кг*, погиб через 12 часов после начала опыта, второй — на 5-е сутки. Остальные животные были умерщвлены через 1, 2, 3, 9 и 20 дней введением в краевую вену уха раствора тиопентала натрия.

Фиксация материала производилась кусочковым способом в бромформоле. Срезы толщиной 12—15 μ изготовлялись на замораживающем микротоме. Для выявления клеток астроцитарной глии применен золото-сулемовый метод Рамон-и-Кахала.

На вскрытии в макроскопической картине головного мозга подопытных животных существенных изменений не обнаружено. Лишь в ранние сроки наблюдения отмечалась умеренная гиперемия пиальных сосудов.

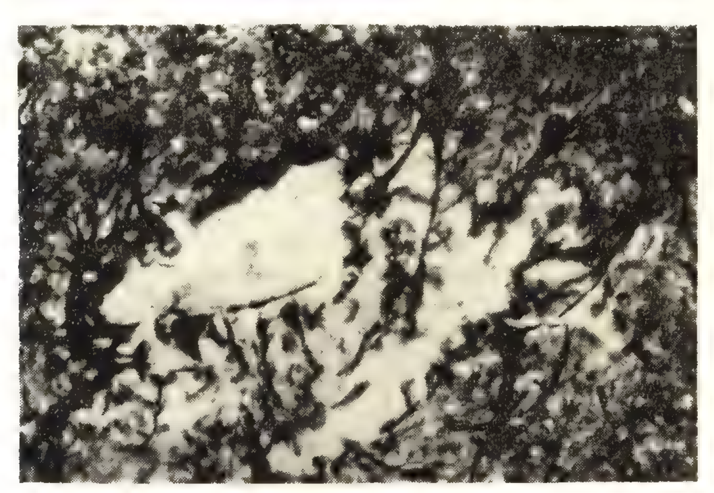
Микроскопирование гистологических препаратов позволило установить следующее. В случаях гибели животных после введения мекаптида в дозе 10 *мг/кг* на 1-е и 5-е сутки отмечается угнетение астроцитарной глии. На золото-сулемовых препаратах выявляется в различных участках головного мозга незначительное количество астроцитов, что, согласно концепции М. М. Александровской (1967), свидетельствует о низком потенциале окислительно-восстановительных процессов в клетках. При этом особенно малочисленны были астроциты в коре полушарий головного мозга. Несколько больше их выявилось в пучках белого вещества полосатого тела и ствола мозга. В структуре фибриллярных астроцитов дистрофические изменения не определялись.

Приведенные данные позволяют предположить глубокое угнетение невроглии, продолжающееся первые пять суток. В отмеченный период полностью отсутствовали морфологические признаки компенсаторно-реактивных процессов.

Картины астроцитарной глии головного мозга кроликов, получивших меньшую дозу мекаптида и переживших интоксикацию, отличались от описанной выше и обнаруживали определенную динамику в проявлении структурных изменений. Через 24—72 часа после введения мекаптида в сером и белом веществе головного мозга выявлялось незначительное количество астроцитов, видимые изменения структуры которых не устанавливались. На 5-е сутки количество импрегнирующихся астроцитов было значительно большим, чем в ранние сроки. При этом в некоторых участках ткани мозга наблюдались группы импрегнированных астроцитов с признаками набухания тела и отдельных отростков (рисунок). От тела таких астроцитов обычно отходили несколько тонких умеренно извитых отростков и 1—2 более толстых, с узловатыми контурами, иногда имеющих вид грубых обломков.

В большинстве же астроцитов не обнаружены видимые изменения. Не определялась также четко выраженная сосудистая направленность отмеченной прогрессивной реакции. На 9—20-е сутки картина астроцитарной глии была в основном идентична описанной выше.

Таким образом, введение препарата в меньшей дозе не вызывало длительного и глубокого угнетения астроцитарной глии,



Умеренная гипертрофия астроцитов вещества полушарий головного мозга кролика на 5-е сутки после введения токсической дозы мекаптида. Методика Рамон-и-Кахала. Об. 40, гомаль 2.

а к 5-м суткам и позже отмечены прогрессивные изменения клеток, по-видимому, реактивно-компенсаторного характера.

Описанные изменения астроцитарной глии наблюдались на фоне определенного комплекса изменений других тканевых компонентов головного мозга, степень выраженности которых находилась в прямой зависимости от дозы препарата (дистрофические изменения нервных клеток, деструкция миелиновых оболочек нервных волокон, гиперемия сосудов мозга при введении мекаптида в дозе 10 *мг/кг*).

ВЛИЯНИЕ ТЕТРАЭТИЛСВИНЦА НА СОДЕРЖАНИЕ ВОДОРАСТВОРИМЫХ БЕЛКОВ И НУКЛЕИНОВЫХ КИСЛОТ В ТКАНЯХ КРОЛИКОВ

М. Б. Гинцбург, В. А. Котляревская. Киев

Задачей настоящего исследования явилось изучение влияния интоксикации тетраэтилсвинцом (ТЭС) на содержание водорастворимых белков в тканях печени, почек и мышц.

Подопытными животными служили кролики. ТЭС вводился в дозе 20 *мг/кг* в желудок с помощью зонда в растворе персикового масла.

Исследования проводились через 48 и 96 часов после отравления.

В отличие от уксуснокислого свинца интоксикация ТЭС не сопровождалась снижением количества водорастворимых белков в исследованных нами тканях. В печени, почках и мышцах на всем протяжении исследования содержание водорастворимых белков оставалось в пределах исходных величин.

Эти данные указывают на определенные различия в механизме действия органических и неорганических соединений свинца.

Учитывая, что помимо металла в состав молекулы ТЭС входят алкильные радикалы, мы решили изучить, не оказывают ли последние токсического влияния на нуклеиновые кислоты, являющиеся точкой приложения действия хлорэтиламинов и этилениминов — веществ, токсическое действие которых обусловлено наличием в их молекуле алкильных группировок.

Было изучено изменение содержания ДНК и РНК по углеводному и фосфорному показателям в тканях головного мозга, печени, селезенки и слизистой оболочки тонкого кишечника.

В ткани мозга значительное снижение содержания ДНК по углеводному и фосфорному показателям наблюдалось через 48 часов после отравления (22% и 30% соответственно). Через 96 часов после отравления снижение составляло всего 13% по углеводу. Содержание РНК в ткани головного мозга практически не изменялось во все сроки.

В ткани печени на вторые сутки значительно увеличивалось содержание РНК по обоим показателям и ДНК — по фосфору. В более поздний срок (96 часов) содержание РНК по углеводу уменьшалось по сравнению с количеством, обнаруженным через 48 часов после отравления, но все же оставалось значительно повышенным по отношению к нормальным величинам. Содержание ДНК по фосфорному показателю в это время снижалось на 21% по сравнению с нормой.

В ткани селезенки во все сроки опыта содержание РНК по углеводу незначительно, но статистически достоверно увеличивалось. В большей степени было повышено содержание ДНК по фосфору (31% и 21% через 28 и 96 часов соответственно).

Содержание нуклеиновых кислот в слизистой оболочке тонкого кишечника в течение 96 часов, прошедших после отравления, особых изменений не претерпевало.

Таким образом, нам не удалось обнаружить специфического влияния ТЭС на нуклеиновые кислоты. Те изменения, которые мы наблюдали, проявлялись в основном через 48 часов после отравления и не были длительными.

Отсутствие значительного влияния ТЭС на содержание нуклеиновых кислот в тканях животных дает основание предположить, что алкильные радикалы, входящие в его состав, не играют основной роли в биохимическом механизме токсического действия ТЭС.

ЭМБРИОТОКСИЧЕСКОЕ И ТЕРАТОГЕННОЕ ДЕЙСТВИЕ БИСЧЕТВЕРТИЧНЫХ АММОНИЕВЫХ СОЛЕЙ 2-(β-ДИАЛКИЛАМИНОЭТИЛ)-ПИРИДИНА

И. Р. Бариляк, М. Л. Тараховский. Киев

Целью настоящего исследования было изучить влияние пяти бисчетвертичных производных пиридина (НД-5, НД-11, НД-13, НД-15, НД-18) на эмбриональное развитие крыс и сравнить их повреждающее действие с токсическим эффектом препаратов.

Опыты проведены на 121 белой беспородной крысе. Водные растворы веществ вводили внутрибрюшинно в дозах, соответствующих $^1/_3$ $ЛД_{50}$, однократно на 1, 9 и 13-й день беременности, причем первым днем считали день обнаружения спермиев во влагалищном мазке. Учет результатов производили на 20-й день беременности: в матке подсчитывали количество мест имплантации, количество погибших и живых (нормальных и аномальных) зародышей, в яичниках — количество желтых тел. После фиксации в жидкости Буэна у части эмбрионов исследовали состояние внутренних органов при помощи микроанатомической методики Вильсона, у остальных — после фиксации в 96° спирте — костной системы на тотальных препаратах, окрашенных ализариновым красным.

Однократное введение препаратов в 1-й день беременности обусловливает пред- и постимплантационную гибель зародышей. Причем особенно активными в этом плане являются НД-13 и НД-11, вызывающие гибель почти половины эмбрионов еще на

ранних стадиях развития (до момента имплантации). При действии этих препаратов значительная часть зародышей имплантируется, однако вскоре погибает.

Если сравнить общую эмбриональную смертность (разница между количеством живых эмбрионов и количеством желтых тел в яичниках в процентах), вызванную исследуемыми веществами, то по повреждающей активности препараты располагаются так: НД-13>НД-11>НД-18>НД-5⩾НД-15.

Необходимо отметить, что введение препаратов в 1-й день беременности приводит к возникновению аномалий развития, причем по тератогенной активности они располагаются следующим образом: НД-5>НД-18>НД-15⩾НД-11>НД-13, то есть в обратном порядке, чем по степени эмбриотоксического эффекта.

При действии препаратов у эмбрионов отмечаются различные нарушения развития костной системы (недоразвитие метатарзальных и метакарпальных костей, грудины, костей черепа и пр.).

Общая эмбриональная смертность при введении фармакологических агентов на 9-й день беременности, как правило, не превышает таковую у контрольных животных. Однако у эмбрионов отмечаются различные аномалии развития, причем наблюдаются не только нарушения процесса окостенения, но и дефекты мочеполовой системы (одно- и двусторонние гидронефрозы, крипторхизм, монорхизм).

По тератогенной активности на 9-й день беременности препараты можно расположить в таком порядке: НД-18>НД-11⩾⩾НД-13>НД-5>НД-15.

Воздействие препаратов на 13-й день беременности также приводит к возникновению аномалий у крысиных эмбрионов. К перечисленным выше типам уродств присоединяются еще пороки развития центральной нервной системы (гидроцефалия), причем тератогенный эффект препаратов выражен почти в такой же степени, как и в предыдущий срок. Исключение составляет лишь НД-18, способность вызывать уродства развития которого на 13-й день беременности несколько ниже, чем на 9-й.

Постимплантационная смертность зародышей при действии препаратов на 13-й день беременности лишь незначительно превышает таковую у контрольных животных и соответствует 25—30%.

Токсичность препаратов исследована на 150 взрослых белых мышах. Препараты вводили внутрибрюшинно в виде 1% водных растворов.

Судя по величинам $ЛД_{50}$, определенным по методу Миллера и Тайнтера в модификации М. Л. Беленького (1963), препараты по

токсичности располагаются следующим образом: НД-5>НД-18>
>НД-11>НД-15⩾НД-13.

Таким образом, результаты экспериментов свидетельствуют, что препараты обладают общим характерным свойством повреждать зародыш на начальных стадиях эмбрионального развития. Эти данные, по-видимому, являются типичными для производных пиридина, поскольку такой эффект отмечен нами ранее для дихлоргидратов и моночетвертичных аммониевых солей производных пиридина (И. Р. Бариляк, М. Л. Тараховский, 1971). Такой эффект характерен и для производных диаминопиримидина (И. Р. Бариляк, И. И. Тиходеева, 1969), что, возможно, (как для производных пиридина, так и пиримидина), связано с антиметаболитным характером их действия.

Второй характерной особенностью повреждающей активности данных препаратов на плод является их способность вызывать аномалии развития преимущественно мочеполовой и костной систем.

Наиболее выраженное повреждающее (тератогенное и эмбриотоксическое) действие установлено у дийодэтилата 2-(β-диметиламиноэтил)-пиридина (препарат НД-18). Замена двух этильных групп при атомах азота на метильные, включение аминогруппы в морфолиновый или пиперидиновый гетероцикл приводит к ослаблению тератогенной активности.

Эмбриотоксический эффект также ослабляется при замещении алифатических радикалов при аминогруппе на гетероцикл.

Проведенные исследования установили также роль изомерии в эмбриотоксическом и тератогенном эффекте изученных препаратов. Два вещества (НД-18 и НД-15), отличающиеся лишь расположением этильных и метильных радикалов при атомах азота, существенно разнятся по степени повреждающего действия на плод. Это согласуется также с данными о различной степени токсичности этих соединений в отношении взрослых мышей.

Необходимо отметить отсутствие параллелизма между токсическим действием бисчетвертичных производных пиридина на плод и взрослый организм. Так, по отношению ко взрослым мышам препарат НД-5 в 2 раза токсичнее, чем НД-18, а в плане тератогенного эффекта наблюдается обратная зависимость.

К ВОПРОСУ О ВЛИЯНИИ ДИМЕТИЛСУЛЬФОКСИДА НА ЭМБРИОНАЛЬНОЕ РАЗВИТИЕ

И. Р. Бариляк, В. С. Лесюк. Киев, Львов

Целью настоящего исследования было изучить влияние отечественного препарата диметилсульфоксида (ДМСО) на эмбриональное развитие животных.

Всего в опытах использовано 158 куриных зародышей (в том числе 45 контрольных), 62 беременных крысы (из них 12 контрольных) и 43 беременные мыши (14 контрольных). Результаты экспериментов подверглись статистической обработке.

В первой серии опытов исследовали влияние препарата на куриный зародыш. Опыты проводили на оплодотворенных яйцах кур породы русская белая, инкубированных при температуре 38°С и относительной влажности 60%. Вещество вводили в желток посредством прокола в скорлупе с помощью тонкой иглы в дозах 0,1—0,3 *мл* на 3-й день инкубации. Контрольные эмбрионы подвергались действию 0,2 *мл* изотонического раствора хлорида натрия. Учет результатов производили на 17-й день инкубации, подсчитывали количество погибших и живых (нормальных и аномальных) зародышей.

Димексид обусловливает гибель значительного количества куриных зародышей, причем его токсическое действие зависит от дозы препарата. Так, 0,1 *мл* вещества вызывает гибель 16,7% эмбрионов, что не отличается от уровня эмбриональной смертности в контроле. 0,2 *мл* ДМСО обусловливает гибель 52,5%, а 0,3 *мл*— 89,2% зародышей. Однако следует отметить, что несмотря на выраженный эмбриотоксический эффект, димексид в исследованных дозах не приводит к возникновению аномалий развития у куриных зародышей. Как известно, уродства могут отмечаться у куриных эмбрионов и в контроле, поэтому, по-видимому, единственный зародыш с аномалией, который нами наблюдался, не может быть отнесен за счет действия изучаемого фармакологического препарата.

Во второй серии димексид вводили крысам на 1—4-й, 8—11-й, 1—12-й или однократно на 9-й и 13-й дни беременности подкожно в дозах 1—1,5 *мл* 100% раствора. Первым днем беременности считали день обнаружения спермиев во влагалищных мазках.

На 20-й день животных умерщвляли, в яичниках подсчитывали количество желтых тел, в матке — количество мест имплантации. Всех зародышей исследовали под бинокулярной лупой, а затем

у половины изучали состояние внутренних органов при помощи микроанатомической методики Вильсона, у остальных — состояние костной системы на тотальных препаратах, окрашенных ализариновым красным.

Установлено, что ДМСО не обладает тератогенным и эмбриотоксическим действием на зародыши крыс, то есть пред- и постимплантационная смертность плодов, подвергшихся действию препарата, не отличается от таковой в контроле.

При исследовании внутренних органов и костной системы крысиных зародышей также не выявлено никаких нарушений, обусловленных действием исследуемого агента.

В третьей серии эксперименты проводили на мышах линии Balb/c. На 9-й или 13-й день беременности (первым днем считали день обнаружения влагалищных пробок) димексид вводили подкожно в дозах 0,2—0,4 *мл*. Учет результатов производили на 18-й день беременности.

Димексид исследовали в достаточно высоких дозах (0,4 *мл* на мышь), вызывающих гибель значительной части беременных самок (около 30%). Оказалось, что препарат обусловливал постимплантационную гибель мышиных зародышей только в этой дозе. Так, воздействие на 9-й день беременности привело к гибели 28%, на 13-й день — 51,4% зародышей.

Как и в предыдущих сериях опытов, димексид не оказал тератогенного действия на эмбрионы мышей.

Таким образом, димексид оказывает эмбриотоксическое действие, то есть вызывает гибель значительного количества куриных и мышиных зародышей, однако даже в больших дозах он не обладает тератогенной активностью на эмбрионы исследованных видов экспериментальных животных.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ РАЗЛИЧНЫХ СУБСТРАТОВ ДЫХАНИЯ В ПОЧКАХ КРЫС ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ НЕФРОЗЕ

Г. Г. Никулина. Киев

Задачей нашей работы явилось изучение степени использования различных субстратов дыхания и выявление влияния на этот процесс сулемового нефроза.

Опыты проведены на 44 белых крысах-самцах весом 220—250 *г*. Животным ежедневно в течение 5 дней внутривенно вводили раствор сулемы из расчета 0,1 *мг* $HgCl_2$ на 100 *г* веса. Потребление кислорода митохондриями почек изуча-

ли на 4, 18 и 32-й дни после окончания затравки сулемой. Митохондрии почек выделяли по методу Шнейдера (1948) на центрифуге ЦВР-1 в 0,25 *М* сахарозе при 11 000—13 000 *об/мин* в течение 10 мин. при 0° С. Белок митохондрий определяли биуретовым реактивом.

Интенсивность поглощения кислорода исследовали манометрически в аппарате Варбурга в среде, рекомендованной В. П. Скулачевым (1962) при 37° С в течение 40 мин., из которых 10 мин.— выравнивание температуры; газовая фаза — воздух. Кроме сукцината в качестве субстратов дыхания использовались α-кетоглутаровая, яблочная, лимонная и пировиноградная кислоты (по 50 μM на пробу). Проба содержала митохондрии из 300—350 *мг* ткани. Поглощение кислорода (QO_2) выражали в μA O_2 в расчете на 1 *мг* белка митохондрий за 30 мин. инкубации.

Из полученных данных следует, что у нормальных крыс при использовании различных субстратов дыхания в митохондриях почек наибольшее количество O_2 расходуется на окисление сукцината (2,22±0,04 μA O_2). Это объясняется тем, что янтарная кислота не имеет себе равных среди субстратов по созданию богатых энергией соединений, а последнее обусловливается большой скоростью окисления ее (М. Н. Кондрашова, 1969).

Пировиноградная кислота для своего окисления требует O_2 меньше других субстратов (0,42±0,05 μA O_2). Если принять за 100% количество O_2, израсходованного на окисление всех изучаемых субстратов, то сукцинат потребляет 24,8%, а пируват всего 5,9% кислорода.

На окисление цитрата в митохондриях почек интактных крыс пошло 1,19±0,05 μA O_2, что составляет 15,3% от общего потребления O_2.

Neith (1966) при изучении по артерио-венозной разнице поглощения O_2 почкой обнаружил, что на долю пирувата приходится 3,5% O_2, а на долю цитрата — более 10% O_2. Martensson (1940) также отмечал большую спообнотсь почек использовать цитрат в дыхании.

Cohen и соавт. (1963) и Burnell и соавт. (1965) в опытах на собаках показали, что утилизация α-кетоглутаровой кислоты является главным, наиболее характерным и специфическим путем в метаболизме почки, так как почка наряду с печенью поглощает из крови наибольшее количество α-кетоглутарата по сравнению с другими органами и субстратами.

В наших экспериментах в митохондриях почек нормальных крыс на окисление α-кетоглутарата пошло 1,56±0,06 μA O_2, то есть 20% от общего поглощаемого O_2, что несколько меньше найденного нами значения QO_2 для сукцината.

У опытных животных в использовании изучаемых субстратов митохондриями почек происходят существенные изменения под

воздействием сулемы, которая вызывает избирательные нарушения в проксимальных канальцах, где наиболее интенсивно протекают биохимические процессы (В. В. Серов и А. Г. Уфимцева, 1967).

На 4-й день после окончания затравки крыс сулемой отмечалось значительное повышение использования сукцината. QO_2 при этом равнялось 3,98±0,05 μA O_2 ($p<0,001$), что по сравнению с нормой больше на 79%. На 18-й день значение Q для сукцината было выше нормы на 67% (3,70±0,07 μA O_2, $p<0,001$), а на 32-й день — на 21% (2,69±0,16 μA O_2, $p<0,01$).

Незначительное усиление окисления пирувата на 4-й день (0,54±0,05 μA O_2, $p<0,1$) и последующее понижение его по сравнению с нормой на 18-й и 32-й дни (0,37±0,05 μA O_2, $p<0,5$ и 0,36±0,03 μA O_2, $p=0,5$, соответственно) свидетельствуют о том, что окисление пирувата при экспериментальном нефрозе почти не страдает.

Использование малата в более ранний срок уменьшается на 9,5% (с 1,43±0,02 μA O_2 в норме до 1,29±0,04 μA O_2, $p<0,001$), а в более поздние сроки (на 18-й день) наблюдалась тенденция к восстановлению потребления кислорода до нормы (1,39±±0,02 μA O_2, $p<0,001$) и даже к превышению ее на 32-й день (1,69±0,03 μA O_2, $p<0,001$).

Незначительные перемены в утилизации α-кетоглутарата и цитрата, по-видимому, связаны с особой ролью этих специфических для метаболизма почек субстратов (Brodwoll и Laake, 1963). Так, на 4-й и 18-й дни QO_2 для цитрата составляло соответственно 1,04±0,05 μA O_2 ($p<0,2$) и 1,34±0,06 μA O_2 ($p<0,2$), для α-кетоглутарата — 1,46±0,03 ($p<0,1$) и 1,50±0,03 μA O_2 ($p<0,5$). Наблюдаемое на 32-й день усиление окисления цитрата до 1,49 μA O_2 (на 25% против нормы, $p<0,02$) и снижение окисления α-кетоглутарата с 1,56±0,06 μA O_2 в норме до 1,19±±0,03 μA O_2 ($p<0,001$) свидетельствуют о том, что эти субстраты под воздействием сулемы также претерпевают изменения.

Значительное увеличение потребления кислорода при использовании сукцината на 4-й и 18-й дни (на 79% и 67% по сравнению с нормой) наряду со снижением окисления α-кетоглутарата, цитрата и малата (на 6,5%, 12,5% и 9,5% соответственно) можно расценивать как стремление компенсировать за счет усиленного окисления сукцината возникший в митохондриях почки дефицит энергии.

Таким образом, на основании изучения потребления кислорода при использовании разных субстратов дыхания у крыс с сулемовым нефрозом показано, что в митохондриях почек происходит

нарушение корреляции использования различных субстратов. Основная роль среди субстратов дыхания принадлежит сукцинату, который за счет усиленного окисления в результате перераспределения кислорода дает почке новые возможности для функционирования в неблагоприятных для нее условиях.

МЕЖДУНАРОДНЫЙ КОНТРОЛЬ НАД ТОКСИЧЕСКИМИ СВОЙСТВАМИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Н. Б. Ходаков. Киев

Появление в последнее время огромного количества новых лекарственных средств имеет не только положительное значение, но и таит в себе определенную опасность. Дело в том, что между открытием новых препаратов и поступлением их в аптеки проходит сравнительно немного времени. За такой короткий срок трудно выявить вредное воздействие на организм человека новых фармацевтических препаратов. Лаборатории, призванные изучать и определять их действие, целесообразность применения, следить за качеством уже используемых медикаментов, вследствие своей перегрузки не могут надлежащим образом выполнить эту работу. К тому же таких лабораторий даже в самых развитых странах недостаточно.

Все это требует наряду с установлением национального контроля создания стройной системы международного контроля за подлинностью, чистотой и стабильностью медикаментов.

Делаются дальнейшие шаги в деле регламентирования принципов, положений и норм производства фармацевтических препаратов и контроля за ними. XXI Всемирная ассамблея здравоохранения (ВАЗ) приняла и предложила государствам — членам ВАЗ ввести в практику систему этических и научных критериев, которыми следует руководствоваться при рекламировании лекарственных средств.

Каковы же эти критерии и нормы? Исходя из того, что необъективно составленная реклама медикамента наносит вред общественному здравоохранению, ВАЗ предложила добиваться того, чтобы все рекламные объявления, касающиеся лечебных препаратов, были надежными и заслуживающими доверия, чтобы они не содержали неточных или неполных формулировок, а также не поддающихся проверке утверждений относительно действия препарата (лечебного или токсического), показаний к его приме-

нению или связанных с этим фармацевтических особенностей.

Врач любой квалификации не в состоянии ознакомиться со всеми лекарствами, он полагается зачастую на достоверность данных, обозначенных на этикетках. Между тем реклама, рассчитанная на врачей, часто не содержит сведений о противопоказаниях, токсичности и опасностях, связанных с применением данного препарата.

Выполнение рекомендаций ВАЗ нужно решать комплексно. Организацию рекламы следует поставить на научную основу, добиваясь, чтобы она отвечала не только этическим, но и научным нормам медицины.

В связи с этим, на наш взгляд, необходим единый международный координирующий центр под эгидой ВОЗ, который заботился бы об организации рекламы на строго научной основе и взялся за издание специальной методической литературы. Это положительно скажется на системе общественного здравоохранения во всем мире.

Комитет экспертов ВОЗ по лекарственным средствам в октябре 1968 г. рекомендовал принципы международного контроля за наркотиками. Он также рассмотрел вопрос о действии психотропных препаратов (барбитураты, амфетамины, транквилизаторы и галлюциногены), еще не вошедших под действие контроля Международной конвенции о наркотических средствах 1961 г.

За последнее время во всем мире отмечается рост опасности, связанной с применением психотропных средств, которые создали новейшую форму наркомании, захлестнувшую многие страны.

В некоторых странах в комплекс требований, предъявляемых к новым лекарствам, входит отсутствие способности вызывать пристрастие к ним. Нам представляется правильным распространить подобный принцип и на вновь вводимые в медицинскую практику психотропные средства, которые следует подвести под режим контроля, предложенный Конвенцией по наркотикам (1961).

ВОЗМОЖНЫЙ СПОСОБ СТАБИЛИЗАЦИИ ПЕНИЦИЛЛИНА ТИОЛОВЫМИ СОЕДИНЕНИЯМИ

В. Я. Починок, В. А. Портнягина. Киев

В настоящей работе мы исследовали влияние тиосоединений 2,3-димеркаптопропоксиэтансульфоната натрия и 2,3-димеркаптопропансульфоната натрия (унитиол), синтезированных В. Е. Петрунькиным и В. А. Портнягиной, на пенициллин.

Для этого использовали пенициллин четырех различных серий, изготовленных на Киевском пенициллиновом заводе, с активностью 500 000 ед. в ампуле.

Пенициллин растворяли стерильным физиологическим раствором так, чтобы в 1 *мл* содержалось 50 000 ед., и смешивали с 5% раствором 2,3-димеркаптопропоксиэтансульфоната натрия или 5% раствором 2,3-димеркаптопропансульфоната натрия. Контролем служил раствор пенициллина такой же концентрации, но без тиоловых препаратов. Растворы содержались при температуре 18—20°С в течение 3 месяцев. Антибиотическую активность исследуемых растворов проверяли на стандартной культуре золотистого стафилококка «209» по общепринятой методике.

Наши исследования показали, что раствор пенициллина без тиоловых соединений снизил антибактериальную активность в 1000—2000 раз через 7 дней (то есть стал практически неактивным).

Растворы же пенициллина в смеси с тиоловыми соединениями сохраняют первоначальную активность (50 000 ед. в 1 *мл*) в течение 2,5 месяца, и только затем активность смесей постепенно снижается.

Таким образом, наши опыты показали, что 2,3-димеркаптопропоксиэтансульфонат натрия и 2,3-димеркаптопропансульфонат натрия не только не снижают, но и длительное время сохраняют активность раствора пенициллина, что позволяет рекомендовать исследуемые препараты в качестве стабилизаторов пенициллина.

О ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ТИОЛОВЫХ СОЕДИНЕНИЙ ДЛЯ ПОДАВЛЕНИЯ УСТОЙЧИВОСТИ СТАФИЛОКОККОВ К АНТИБИОТИКАМ

В. Я. Починок, Л. Я. Горпиненко, В. А. Портнягина. Киев

Ранее нами было показано, что некоторые меркаптосоединения, например, 2,3-димеркаптопропансульфонат натрия (унитиол), обладают антибактериальной активностью в отношении патогенных стафилококков, а также повышают антибактериальную активность некоторых антибиотиков при совместном их применении (В. Я. Починок, 1963, 1964). Антибактериальными свойствами в отношении патогенных стафилококков обладает также 2,3-димеркаптопропоксиэтансульфонат натрия в концентрации 0,8%.

В данной работе мы поставили цель выяснить, не будут ли упомянутые тиоловые соединения в смеси с антибиотиками дей-

ствовать на стафилококки, устойчивые к антибиотикам, в опытах in vitro.

Всего в опыте было 44 штамма стафилококков, выделенных из слизистой зева персонала производства антибиотиков. Эти штаммы обладали устойчивостью к широко применяемым антибиотикам и выдерживали по 100—150 и больше ед.

Исследования проводили по общепринятой методике со стандартными дисками с антибиотиками. На чашки с мясо-пептонным агаром, засеянные культурой стафилококка сплошным газоном, наносили по 2 стандартных диска с пенициллином, стрептомицином, биомицином и левомицетином. На каждый второй диск с антибиотиком наносилась капля (0,05 *мл*) 0,25% раствора 2,3-димеркаптопропоксиэтансульфоната натрия или 2,3-димеркаптопропансульфоната натрия. Для контроля антибактериального действия тиолов наносили также каплю раствора тиола без антибиотика. Учет проводился через 24—48 часов после выращивания посевов в термостате.

В результате проведенных опытов обнаружено, что оба исследуемых тиола сами по себе (0,25% раствор) бактериостатического действия не проявляют, в то время как прибавление их к диску с антибиотиками увеличивало зону задержки роста стафилококка в 3—5 раз по сравнению с зонами вокруг таких же дисков, но без тиолов. В 26 случаях (из 44) совсем нечувствительные штаммы стафилококка в таких же опытах проявляли четкую чувствительность к антибиотикам (пенициллину, стрептомицину, биомицину и левомицетину). Кроме того, показано, что эти тиолы (0,5% растворы) обладают антибактериальным действием в отношении чувствительных к антибиотикам штаммам стафилококка.

Полученные результаты дают предпосылки для более широкого изучения тиоловых соединений с целью выяснения возможности применения их в качестве препаратов, способных преодолеть лекарственную устойчивость.

РЕФЕРАТЫ

УДК 615.217.24+615.217.4

АДРЕНЕРГИЧЕСКИЙ КОМПОНЕНТ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ РЕГУЛЯЦИИ СОСУДИСТОГО ТОНУСА. *Черкес А. И., Французова С. Б., Чекман И. С.* «Фармакология и токсикология», вып. 7. К., «Здоров'я», 1972, стр. 3.

Изучены роль и значение катехоламинов в механизме действия ганглиолитиков (пирилен, гексоний), симпатолитиков (орнид), ингибиторов моноаминоксидазы (паргилин, хлорзимин, ипразид). Установлено, что указанные соединения имеют общую сторону в механизме действия, которая проявляется в торможении высвобождения медиатора норадреналина на концах симпатических волокон (наличие «антирезерпинового» и «антигуанетидинового» действия). Ганглиолитики увеличивают содержание катехоламинов в надпочечниках, орнид и ипразид вызывают противоположный эффект. Ганглиолитики и ипразид не препятствуют поглощению норадреналина миокардом; орнид тормозит этот процесс. Рассматривается механизм гипотензивного действия ингибиторов моноаминоксидазы — производных пропиниламина в острых и хронических опытах.

УДК 615.217.24+615.225.2

К ФАРМАКОЛОГИИ НОВЫХ СИМПАТОЛИТИКОВ ПРОИЗВОДНЫХ АРАЛКИЛСУЛЬФОНИЯ. *Дужак В. Г.* «Фармакология и токсикология», вып. 7. К., «Здоров'я», 1972, стр. 8.

В работе приведены результаты исследований гипотензивной активности (на крысах) и токсичности (на крысах и мышах) при внутрибрюшинном и внутрижелудочном введении ортохлор- и ортобромдиметилбензилсульфонийметилсульфата в сравнении с орнидом.

На основании индекса широты фармакологического действия показано преимущество сульфониевых симпатолитиков перед орнидом. По коэффициенту всасывания установлено, что сульфониевые соли лучше всасываются из желудочно-кишечного тракта. Таблиц — 1.

УДК 615.785:615.787:612.143

ВЛИЯНИЕ ПРОЗЕРИНА И ФИЗОСТИГМИНА НА ГИПОТЕНЗИВНЫЙ ЭФФЕКТ ГАНГЛИОЛИТИКОВ. *Тихоненко В. М.* «Фармакология и токсикология», вып. 7. К., «Здоров'я», 1972, стр. 9.

В эксперименте на кроликах изучалось влияние прозерина и физостигмина на гипотензивный эффект ганглиолитиков различной химической структуры (пирилен, 2,2,6,6-тетраметилпиперидин толуолсульфонат, гексоний, пентамин), прессорные и депрессорные рефлекторные реакции в ответ на пережатие сонных артерий и электрическую стимуляцию центральных отрезков вагуса и аортального нерва. Прозерин и физостигмин проявляли антагонистическое действие по

отношению ко всем ганглиолитикам, уменьшали гипотензивный эффект ганглиолитиков, укорачивая его длительность, способствовали восстановлению угнетенных ганглиолитиками сосудистых рефлекторных реакций.

Атропин блокировал антагонистическое действие прозерина и физостигмина. Таблиц — 5.

УДК 615.259.717

ДЕЙСТВИЕ КОМБИНАЦИИ ПИРИЛЕНА И ПАПАВЕРИНА НА СОДЕРЖАНИЕ ГЛИКОГЕНА В МИОКАРДЕ КРЫС ПРИ ПИТУИТРИНОВОМ КОРОНАРОСПАЗМЕ, *Казак Л. И.* «Фармакология и токсикология», вып. 7. К., «Здоров'я», 1972, стр. 13.

Изучено влияние комбинации пирилена и папаверина (весовые соотношения 1 : 3) на содержание гликогена в миокарде крыс при питуитриновом коронароспазме.

Установлено, что введение указанной комбинации лекарств не предупреждает снижения содержания гликогена в миокарде крыс, вызванном питуитрином.

УДК 615.254.1

ВЛИЯНИЕ ДИУРЕТИНА НА СОПРОТИВЛЕНИЕ ПОЧЕЧНЫХ СОСУДОВ И ФУНКЦИЮ ПОЧЕК СОБАК С ГИПЕРТОНИЕЙ ЦЕНТРАЛЬНО-НЕРВНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ, ПОЛУЧЕННОЙ ПУТЕМ «СРЫВА» ВЫСШЕЙ НЕРВНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ. *Халеева Л. Д., Петренко Н. Н.* «Фармакология и токсикология», вып. 7. К., «Здоров'я», 1972, стр. 14.

Установлено, что введение диуретина собакам в период «срыва» высшей нервной деятельности вызывает расширение сосудов, сопровождающееся снижением уровня артериального давления и улучшением гемодинамики почек.

УДК 615.225.2

ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПРИ ЛЕЧЕНИИ РЕЗЕРПИНОМ С АМИНАЗИНОМ. *Луганский Ю. Н., Дроздов Д. Д.* «Фармакология и токсикология», вып. 7. К., «Здоров'я», 1972, стр. 15.

Совместное применение резерпина с аминазином приводило к улучшению субъективных показателей, снижению артериального давления у большинства больных.

У части больных наметилась тенденция к нормализации фазовых и комплексных показателей структуры систолы левого желудочка. У половины больных с выраженными электрокардиографическими признаками гипертрофии левого желудочка эти показатели улучшились. Клинический эффект был более выраженным у больных со второй стадией заболевания.

УДК 615.273.52

ПОКАЗАТЕЛИ ГЕМОДИНАМИКИ У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ В ПРОЦЕССЕ ЛЕЧЕНИЯ ГЕПАРИНОМ С ИЗОБАРИНОМ. *Дроздов Д. Д.* «Фармакология и токсикология», вып. 7. К., «Здоров'я», 1972, стр. 17.

Отмечено улучшение субъективных показателей и снижение артериального давления у большинства больных гипертонической болезнью под влиянием лечения гепарином с изобарином.

Применение сравнительно небольших доз позволило избежать большинства нежелательных побочных явлений, присущих обоим препаратам. При проведении лечения указанным способом возможно появление у отдельных больных ортостатического гипотензивного эффекта, а также замедление скорости кровотока.

УДК 615.225.2

НЕКОТОРЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ СОСТОЯНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ У ЖИВОТНЫХ С ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ, ЛЕЧЕННЫХ ЛУКОМ. *Ефимова Т. Г., Матвиенко И. Н., Спесивцева З. С.* «Фармакология и токсикология», вып. 7. К., «Здоров'я», 1972, стр. 20.

Проведенные исследования показали, что нативный сок лука при длительном введении его животным с разными формами экспериментальной гипертонии (посткастрационной, тиреогенной и питуитриновой) оказывает гипотензивный эффект и нормализует частоту колебаний сосудистого тонуса.

УДК 615.717

ВЛИЯНИЕ КОРОНАРОЛИТИКОВ НА ВЕНЕЧНОЕ КРОВООБРАЩЕНИЕ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ИХ ВОЗРАСТА. *Сахарчук И. И., Онищук В. Ф., Пархотик И. И.* «Фармакология и токсикология», вып. 7. К., «Здоров'я», 1972, стр. 22.

В работе приведены данные по изучению влияния коронаролитиков (коронтина, пастинацина, хлорацизина, но-шпы, даукарина, нитропентона и эринита) на венечное кровообращение у 317 больных ишемической болезнью сердца, в том числе у 268 лиц пожилого и старческого возраста.

У большинства больных применение этих препаратов улучшало венечное кровообращение и метаболические процессы в миокарде, что подтверждено электро-, баллисто- и поликардиографическими исследованиями.

УДК 615.214.32

ВЛИЯНИЕ СКОПОЛАМИНА НА ОКСИГЕНАЦИЮ КРОВИ, ГЕМОДИНАМИКУ И НАПРЯЖЕНИЕ КИСЛОРОДА В ТКАНЯХ. *Ефименко А. М.* «Фармакология и токсикология», вып. 7. К., «Здоров'я», 1972, стр. 24.

В опытах на собаках установлено, что действие скополамина на кислородный режим крови, мозга и мышц, показатели гемодинамики и дыхания проявляется неоднотипно в зависимости от дозировок препарата. Малые дозы (0,025—0,1 *мг/кг*) вызывают непродолжительную стимуляцию кровообращения (увеличивают артериальное давление и объемную скорость кровотока), не изменяя оксигенацию артериальной крови и тканей. Большие дозы скополамина (40—50 *мг/кг)* снижают артериальное давление, уменьшают оксигенацию венозной крови, глубину дыхания и напряжение кислорода в мозгу и мышцах. Одновременно учащается дыхание, увеличивается количество оксигемоглобина в артериальной крови, АВР по кислороду и усиливается поглощение кислорода тканями.

УДК 615.221

ИЗМЕНЕНИЯ КИСЛОРОДНОГО РЕЖИМА КРОВИ, МОЗГА И МЫШЦ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ КАМФОРЫ, БЕМЕГРИДА, ГЛЮКОЗЫ И ГЕМОТРАНСФУЗИИ ПОСЛЕ ОСТРОЙ КРОВОПОТЕРИ. *Бекетов А. И., Фомочкин И. П.* «Фармакология и токсикология», вып. 7. К., «Здоров'я», 1972, стр. 27.

В опытах на собаках изучали изменения содержания кислорода в крови, тканях мозга и мышц, гемодинамику и дыхание при несмертельной кровопотере, применении водорастворимой камфоры, бемегрида, глюкозы и аутогемотрансфузии. Камфора увеличивает потребление O_2 тканями в основном за счет улучшения кровоснабжения, тогда как бемегрид — в результате повышения оксигенации артериальной крови. При применении этих препаратов наблюдается также увеличение утилизации O_2 тканями. Под влиянием 40% раствора глюкозы увеличивается поступление O_2 и напряжение его в мозгу и мышцах при одновременном улучшении кровоснабжения тканей. Восстановление объема циркулирующей крови аутогемотрансфузией сопровождается наиболее значительным и стойким улучшением кислородного режима крови и тканей, гемодинамики и дыхания.

УДК 615.259

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА НЕКОТОРЫХ ПОЛИМЕРНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ СОПОЛИМЕРА N-ВИНИЛПИРРОЛИДОН-МАЛЕИНОВЫЙ АНГИДРИД. *Лисункин Ю. И., Котенко С. И.* «Фармакология и токсикология», вып. 7. К., «Здоров'я», 1972, стр. 29.

Изучены водорастворимые полимерные производные атропина, мезатона, эфедрина, гистамина, диэтиламиноэтанола и его четвертичной соли, синтезированных на основе сополимера винилпирролидона с малеиновым ангидридом. Испытание фармакологической активности полученных сополимеров проводилось в сравнении с активностью перечисленных выше мономерных фармакологических веществ.

Установлено, что при внутривенном введении крысам полученных полимерных веществ их фармакологическая активность и характер влияния на артериальное давление и дыхание наркотизированных барбамилом крыс аналогичны влиянию мономерных препаратов. Длительность эффектов, вызываемых полимерными препаратами, во всех случаях существенно не отличается от таковой, наблюдаемой при введении эквивалентных количеств изученных мономерных лекарственных препаратов. Таблиц — 1.

УДК 212.7:615.355

ВЛИЯНИЕ РАЗЛИЧНЫХ ВИДОВ НАРКОЗА НА АКТИВНОСТЬ ХОЛИНЭСТЕРАЗЫ СЫВОРОТКИ КРОВИ. *Боржиевский Ц. К., Терещенко Н. К.* «Фармакология и токсикология», вып. 7. К., «Здоров'я», 1972, стр. 33.

Исследовалась активность холинэстеразы (ХЭ) на различных этапах операций, проводимых под эндотрахеальным наркозом с помощью хлороформа, фторотана, трихлорэтилена, циклопропана, эфира, закиси азота, а также сочетания закиси азота с эфиром. Всего изучено 262 больных, из которых с клинически ненарушенной функцией печени было 168 и с нарушенной функцией печени — 94 больных. Премедикация не оказывала выраженного влияния на активность ХЭ сыворотки крови больных. Наркоз и операционная травма вызывали снижение активности сывороточной холинэстеразы, которое сохранялось и в послеоперационном периоде. Среди ингаляционных анестетиков хлороформ, фторотан и циклопропан более выраженно снижают активность ХЭ. Таблиц — 4.

УДК 615.7.15

К ФАРМАКОЛОГИИ АМИНОСПИРТОВ С НЕНАСЫЩЕННЫМИ СВЯЗЯМИ. *Балуев С. И., Салова-Стрижова Н. И., Долгина А. Ф.* «Фармакология и токсикология», вып. 7. К., «Здоров'я», 1972, стр. 36.

При предварительном фармакологическом изучении одного из аминоспиртов — 1-диэтиламин-2-метил-5-пропил-ктин-3-ен-5-ола-2 (препарат А-1) в отношении его влияния на дыхание, сердечную деятельность и биоэлектрическую активность мозга кроликов и собак установлено, что он обладает высокой активностью и оказывает многостороннее влияние на организм: возбуждает дыхание, вызывает синхронизацию ЭЭГ, снижение кровяного давления, брадикардию и характерные изменения на ЭКГ, указывающие на ваготропный эффект.

УДК 615.711—06

НЕКОТОРЫЕ ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ КАМФОРНОГО МАСЛА ПРИ ДЛИТЕЛЬНОМ ЕГО ПРИМЕНЕНИИ. *Онищук В. Ф., Пархотик И. И.* «Фармакология и токсикология», вып. 7. К., «Здоров'я», 1972, стр. 38.

В работе описаны осложнения в виде так называемой камфорномасляной эмболии, наступавшей у больных после длительного парентерального применения камфорного масла. Рассматриваются изменения ЭКГ в динамике.

Патогенез названного осложнения авторы объясняют жировой эмболией малого круга кровообращения и сосудов головного мозга, а также явлениями гипоксии головного мозга, наступающими в результате ухудшения сердечно-сосудистой деятельности в силу наличия пульмо-кардинального рефлекса.

УДК 615.711.1

К ВОПРОСУ О ПОВЫШЕНИИ ВЫНОСЛИВОСТИ ОРГАНИЗМА В УСЛОВИЯХ АЛКОГОЛЬНОГО НАРКОЗА. *Кравченко А. В.* «Фармакология и токсикология», вып. 7. К., «Здоров'я», 1972, стр. 40.

В работе рассматривается влияние алкогольного наркоза (концентрация алкоголя 30%) на артериальное давление, ЭКГ, ЭЭГ, а также влияние разбавителя на широту терапевтического действия.

Проведены три серии опытов на собаках. В первой — этиловый алкоголь разбавлялся физиологическим раствором, при этом наркотическая широта составляла 0,85 с сильным угнетением сосудодвигательного и дыхательного центров. Во второй серии этиловый алкоголь разбавлялся 5% раствором глюкозы, в результате наркотическая широта повысилась до 1,42. Наиболее эффективным разбавителем алкоголя оказался 20% раствор глюкозы, который потенцирует анальгетическое действие 30% этилового спирта и увеличивает широту терапевтического действия до 2,42.

УДК 615.782

ВЛИЯНИЕ ПРОИЗВОДНЫХ КУМАРИНА, ФЛАВОНОИДОВ И КЕЛЛИНА НА СНОТВОРНЫЙ ЭФФЕКТ БАРБИТУРАТОВ. *Хаджай Я. И.* «Фармакология и токсикология», вып. 7. К., «Здоров'я», 1972, стр. 46.

В опытах на крысах установлено, что фурокумарины — пеуценидин, ангесин, кумарин фраксинол и фурокумарин келлин — при введении внутрь или парентерально потенцировали снотворный эффект барбитуратов (барбамила и нембутала). Флавониды не оказывали влияние на длительность сна (акацетин, ликвиритон) или укорачивали его (кверцетин, цинарозид, фламин, гелихризин и халконы солодки). В опытах на кроликах производные кумаринов после внутривенного введения или келлин после подкожного введения в дозах 5,0 *мг/кг* удлиняли в 1,5—3,9 раза наркотическое действие тиопентала. По выраженности потенцирующего эффекта барбитуратов келлин превосходил производные кумаринов, но значительно (в 1,5—2,5 раза) уступал резерпину. Таблиц — 1.

УДК 615.355

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ФАРМАКОЛОГИИ АНТИПРОТЕАЗНЫХ ВЕЩЕСТВ. *Тринус Ф. П., Даниленко В. С.* «Фармакология и токсикология», вып. 7. К., «Здоров'я», 1972, стр. 49.

Приведены литературные данные о различных соединениях природного и синтетического происхождения, обладающих антиферментным (антипротеазным) действием. Рассматриваются вопросы механизма их действия и практического применения. Дана классификация ингибиторов протеаз.

УДК 615.276

ВЛИЯНИЕ НЕСТЕРОИДНЫХ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ СРЕДСТВ НА МЕДИАТОРНЫЕ ПРОЦЕССЫ ВОСПАЛЕНИЯ. *Тринус Ф. П.* «Фармакология и токсикология», вып. 7. К., «Здоров'я», 1972, стр. 55.

Изучалось влияние нестероидных противовоспалительных средств (салицилат натрия, мефенаминат натрия, бутадион) на так называемые медиаторные процессы воспаления и связанную с ними гематопаренхиматозную проницаемость. Показано, что бутадион проявляет наиболее выраженные антисеротониновые свойства, мефенаминат натрия оказывает преимущественно антипротеазное действие. Мефенаминат натрия и бутадион уменьшают сосудисто-тканевую проницаемость как за счет стабилизации клеточных мембран, так и путем торможения деполимеризации межклеточного вещества под влиянием гиалуронидазы.

Салицилаты занимали промежуточное положение, а в ряде случаев оказались неэффективными.

Представленные данные могут послужить теоретической предпосылкой для рациональной фармакотерапии заболеваний, сопровождающихся воспалительными реакциями, и намечают пути для направленного синтеза новых противовоспалительных средств. Таблиц — 1. Иллюстраций — 4.

УДК 615.5—015.13

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ЛАТИНСКИХ ПЛАНОВ В ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОМ И ТОКСИКОЛОГИЧЕСКОМ ЭКСПЕРИМЕНТЕ. *Лисункин Ю. И.* «Фармакология и токсикология», вып. 7. К., «Здоров'я», 1972, стр. 63.

В работе освещаются некоторые вопросы планирования фармакологического и токсикологического исследований. Приводятся общие сведения о латинских планах (латинские квадраты, греко-латинские квадраты, латинские квадраты высокого порядка), примеры латинских и греко-латинских квадратов размером 4×4, 5×5, 8×8. Обсуждаются возможности применения этих планов для целей рандомизации и оптимизации первичного фармакологического поиска.

УДК 616—002

ВЛИЯНИЕ НЕСТЕРОИДНЫХ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ СРЕДСТВ НА РАЗВИТИЕ АСЕПТИЧЕСКОГО ВОСПАЛЕНИЯ У КРЫС. *Писарев А. А., Мохорт Н. А.* «Фармакология и токсикология», вып. 7. К., «Здоров'я», 1972, стр. 67.

В эксперименте на крысах с использованием гранулемы по Селье в модификации В. Б. Розена изучалось влияние нестероидных противовоспалительных средств (мефенаминовая кислота, бутадион и салицилат натрия) на течение асептического воспаления. Показано, что бутадион ингибировал развитие экссудативных и пролиферативных процессов в очаге воспаления, мефенаминовая

кислота значительно угнетала экссудацию и в меньшей степени — пролиферацию, а салицилат натрия практически не влиял на течение асептического воспаления у крыс.

УДК 615.015.35:615.276:615.212.3

К ВОПРОСУ О БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ НЕКОТОРЫХ ПРОИЗВОДНЫХ АНТРАНИЛОВОЙ КИСЛОТЫ. *Черноштан К. А.* «Фармакология и токсикология», вып. 7. К., «Здоров'я», 1972, стр. 70.

В опытах на белых крысах и мышах изучены три производные антраниловой кислоты, синтезированные в Институте органической химии АН УССР.

У изученных соединений обнаружена относительно невысокая токсичность ($ЛД_{50}$ составляет для мышей при внутрибрюшинном введении от 180 до 300 *мг/кг* веса) и выраженная биологическая активность, проявляющаяся четким противовоспалительным, анальгезирующим и гипотермическим действиями.

Таблиц — 1. Иллюстраций — 2.

УДК 615.276.2

ВЛИЯНИЕ НЕСТЕРОИДНЫХ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ СРЕДСТВ НА КУЛЬТУРУ ТКАНИ АОРТЫ КРОЛИКА. *Новикова Н. В., Мохорт Н. А., Каменецкая Т. В.* «Фармакология и токсикология», вып. 7. К., «Здоров'я», 1972, стр. 74.

Исследовано влияние нестероидных противовоспалительных препаратов на культуру ткани аорты кролика. Показано, что анальгин, мефенаминовая и флюфенаминовая кислоты способны угнетать пролиферацию соединительнотканных клеток; салицилат натрия и бутадион не проявляют цитотоксического действия на культуру ткани аорты кролика. Таблиц — 1.

УДК 212.7:615.355

ВЛИЯНИЕ НАРКОЗА И ОПЕРАЦИИ НА АКТИВНОСТЬ ТРАНСАМИНАЗ. *Даниленко М. В., Боржиевский Ц. К., Терещенко Н. К.* «Фармакология и токсикология», вып. 7. К., «Здоров'я», 1972, стр. 75.

В работе приводятся данные о влиянии различных видов наркоза на активность трансаминаз, являющуюся объективным показателем функционального состояния печени у больных, подвергшихся оперативному вмешательству. Выраженное повышение активности трансаминаз при всех видах наркоза отмечалось в конце операции и продолжало сохраняться в раннем послеоперационном периоде. Наиболее резкие колебания активности трансаминаз вызывают эфирный, фторотановый и циклопропановый наркозы. Изменение активности глютамико-аланиновой трансаминазы выражено в большей степени, чем глютамико-аспарагиновой. Таблиц — 1.

УДК 655.092.253

ВЛИЯНИЕ НЕСТЕРОИДНЫХ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ НА ОКИСЛИТЕЛЬНОЕ ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ВОСПАЛЕНИИ. *Клебанов Б. М.* «Фармакология и токсикология», вып. 7. К., «Здоров'я», 1972, стр. 78.

Проведенные исследования показали, что представители различных классов НСПВ (салицилат натрия, бутадион, индометацин, мефенаминовая и флюфенаминовая кислоты) в опытах in vitro разобщают окислительное фосфорилирование в митохондриях печени не только интактных животных, но и живот-

ных с различными формами экспериментального воспаления. Действие это проявляется в концентрациях, соответствующих применяемым в клинике, и коррелирует с противовоспалительной активностью препаратов. Обсуждается возможное значение этого эффекта в механизме действия нестероидных противовоспалительных веществ. Таблиц — 1.

УДК 615.2.212+616—002.157+612.452.018

ВЛИЯНИЕ КОМБИНАЦИИ МЕФЕНАМИНАТА И САЛИЦИЛАТА НАТРИЯ НА СОДЕРЖАНИЕ КАТЕХОЛАМИНОВ. *Киричек Л. М.* «Фармакология и токсикология», вып. 7. К., «Здоров'я», 1972, стр. 80.

Изучено влияние комбинации нестероидных противовоспалительных средств (салицилата и мефенамината натрия) на содержание норадреналина в миокарде, головном мозге и адреналина — в надпочечниках у интактных крыс и на фоне воспаления, вызванного введением скипидара в плевральную полость. Развитие плеврита сопровождалось увеличением уровня катехоламинов в миокарде и мозгу, снижением — в надпочечниках. Сочетанное применение мефенамината и салицилата натрия способствовало нормализации уровня катехоламинов в надпочечниках. Таблиц — 1.

УДК 616.002.154+616.011

ВЛИЯНИЕ НА ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ ПРОЦЕСС ИПРАЗИДА И ДГ-2 С ГЛЮКОЗОЙ. *Рябуха Т. К., Писарев А. А.* «Фармакология и токсикология», вып. 7. К., «Здоров'я», 1972, стр. 82.

Приведены экспериментальные данные о влиянии на очаг асептического воспаления ипразида и препарата ДГ-2 с глюкозой (в сравнительном аспекте).

Установлено, что при введении ипразида в очаге воспаления на 13-е сутки отмечается задержка созревания грануляционной ткани в виде неравномерного развития ее на отдельных участках.

При введении препарата ДГ-2 с глюкозой в это же время наблюдается значительная активация регенерационного процесса и образование на многих участках зрелой волокнистой грануляционной ткани.

На основании полученных данных делается вывод, что ДГ-2 с глюкозой в случае применения его при асептическом воспалении является более эффективным противовоспалительным препаратом, чем ипразид.

УДК 615.7—06:616.002

ВЛИЯНИЕ АЗУЛЕНА МЯТНОГО МАСЛА НА РАЗВИТИЕ ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ПРОЦЕССА. *Лысенко Л. В.* «Фармакология и токсикология», вып. 7. К., «Здоров'я», 1972, стр. 84.

Азулен мятного масла оказывает антифлогистическое действие при экспериментальном воспалении, вызванном термическим раздражением. При внутримышечном введении в дозе 100 *мг/кг* азулен уменьшает отек, температурную реакцию, замедляет свертывание крови и снижает гемолиз, вызываемый ожоговой травмой.

УДК 615.273.52.612.015.36

ВЛИЯНИЕ МАЛЫХ ДОЗ ГЕПАРИНА НА ОКИСЛИТЕЛЬНО-ВОССТАНОВИТЕЛЬНЫЕ ПРОЦЕССЫ В ТКАНЯХ. *Федоров И. И., Цвеленьева С. Л.* «Фармакология и токсикология», вып. 7. К., «Здоров'я», 1972, стр. 86.

В опытах на морских свинках изучено влияние малых доз гепарина на дыхание срезов печеночной ткани и сердечной мышцы. Гепарин усиливает поглощение кислорода этими тканями, в особенности тканью миокарда при однократном воздействии. Повторное добавление гепарина к гомогенатам сердечной мышцы несколько ослабляет их дыхание.

УДК 615.281

ВЛИЯНИЕ ФУРАКРИЛИНА НА ФАКТОРЫ ИММУНИТЕТА. *Повелица Ф. Д., Гураль А. Г.* «Фармакология и токсикология», вып. 7. К., «Здоров'я», 1972, стр. 87.

На 210 белых мышах, экспериментально инфицированных бруцеллами, изучено влияние фуракрилина на титры агглютининов, показатель уровня лизоцима, поглотительную и переваривающую способность нейтрофилов.

Введение препарата животным не вызвало существенных изменений титра агглютинина и активности лизоцима. Переваривающая способность нейтрофилов у мышей, получавших фуракрилин, была выше, чем у контрольных.

Препарат является перспективным для целей химиотерапии бактериальных инфекций.

УДК 615.034

К ВОПРОСУ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ПОЛИМЕРНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ АНТРАНИЛОВОЙ КИСЛОТЫ В БИОЛОГИЧЕСКИХ ЖИДКОСТЯХ. *Котенко С. И., Фадеичева А. Г.* «Фармакология и токсикология», вып. 7. К., «Здоров'я», 1972, стр. 88.

Разработана методика определения полимерных производных антраниловой кислоты в сыворотке крови и моче лабораторных животных.

Установлено, что указанные препараты, представляющие интерес как потенциальные противовоспалительные средства, могут задерживаться в организме в терапевтической концентрации более 70 часов. Таблиц — 2. Иллюстраций — 1.

УДК 615—092,259+615,771,7+615.777.25

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ПО ФАРМАКОЛОГИИ НЕКОТОРЫХ ЙОДЭТИЛЕНФОСФОРАМИДОВ. *Родионов П. В., Сологуб П. Я., Николаева С. В., Тарнавская М. И.* «Фармакология и токсикология», вып. 7. К., «Здоров'я», 1972, стр. 91.

Изучена токсичность, клиническая картина отравления, влияние на кровь, кровяное давление, работу изолированного сердца, адренолитическое действие и противоопухолевая активность йодсодержащих ацилдиэтилентриамидов фосфорной кислоты.

Установлена определенная зависимость токсических и противоопухолевых свойств изученных соединений от положения и количества атомов йода в боковой цепочке ароматического ядра. Токсичность соединений уменьшается с увеличением атомов йода в молекуле.

Противоопухолевая активность четко выражена у всех монойодсодержащих ацилдиэтиленфосфорамидов; среди дийодсодержащих — стабильной противоопухолевой активностью обладает лишь 2,5-дийодбензоилдиэтилентриамид фосфорной кислоты. Таблиц — 2.

УДК 615.771.7

ВЛИЯНИЕ БЕНЗОТЭФА НА КОСТНОМОЗГОВОЕ КРОВЕТВОРЕНИЕ КРЫС. *Андрианова С. М.* «Фармакология и токсикология», вып. 7. К., «Здоров'я», 1972, стр. 94.

Установлено, что у животных, получивших однократную токсическую дозу бензотэфа, происходят глубокие нарушения в кроветворной ткани, приводящие на 3-и сутки к полной аплазии костного мозга.

Курсовое введение бензотэфа в лечебной дозе ведет к временному нарушению процессов кроветворения; угнетение гемопоэза достигает максимума в середине курса введения препарата. Однако митотическая активность клеток миелоидного и эритроидного ростков костного мозга остается достаточно высокой. К концу курса введения препарата миелограмма постепенно «выравнивается», а через 12 дней после последнего введения происходит полное восстановление миелограммы и лейкоцитарной формулы.

К токсическому действию бензотэфа наиболее чувствителен гранулоцитопоэз; изменения эритропоэза выражены в меньшей степени. Наименее значительная степень повреждения обнаруживается в клетках лимфатического ряда костного мозга. Таблиц — 1.

УДК 615—771.7

ИЗМЕНЕНИЕ СОДЕРЖАНИЯ НУКЛЕИНОВЫХ КИСЛОТ В НЕКОТОРЫХ ТКАНЯХ КРЫС ПОД ВЛИЯНИЕМ ЭТИМИДИНА, БЕНЗОТЭФА И ФТОРБЕНЗОТЭФА. *Котляревская В. А.* «Фармакология и токсикология», вып. 7. К., «Здоров'я», 1972, стр. 97.

При введении нормальным крысам этимидина, бензотэфа и фторбензотэфа наблюдается снижение содержания нуклеиновых кислот в тканях головного мозга, печени, селезенки и слизистой оболочке тонкого кишечника. Наибольшие изменения происходят в ДНК по углеводному показателю. При ежедневном введении антибластических препаратов снижение содержания нуклеиновых кислот в тканях нормальных крыс выражено в большей степени, чем при введении их через день.

УДК 615.771.7

ВЛИЯНИЕ БЕНЗОТЭФА НА СОДЕРЖАНИЕ НУКЛЕИНОВЫХ КИСЛОТ В ТКАНЯХ КРЫС С ТРАНСПЛАНТИРОВАННОЙ КАРЦИНОМОЙ ГЕРЕНА. *Чупис А. Т.* «Фармакология и токсикология», вып. 7. К., «Здоров'я», 1972, стр. 99.

Установлено, что бензотэф резко снижает содержание ДНК и РНК в ткани селезенки независимо от начала срока введения препарата. Значительно уменьшалось количество нуклеиновых кислот и в ткани самой опухоли. Однако это уменьшение удается наблюдать только в начале лечения бензотэфом в более поздний срок развития опухоли, так как в результате введения препарата в ранний срок после трансплантации опухоли последняя полностью рассасывается. В тканях мозга и печени заметных изменений у крыс-опухоленосителей, леченных бензотэфом, не обнаружено. Таблиц — 2.

УДК 615.771.7

ВЛИЯНИЕ ПРОТИВООПУХОЛЕВОГО ПРЕПАРАТА Ф-11 НА ДЫХАНИЕ И ОКИСЛИТЕЛЬНОЕ ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ В МИТОХОНДРИЯХ ПЕЧЕНИ ИНТАКТНЫХ КРЫС И КРЫС-ОПУХОЛЕНОСИТЕЛЕЙ. *Сологуб П. Я., Шарыкина Н. И.* «Фармакология и токсикология», вып. 7. К., «Здоров'я», 1972, стр. 102.

Изучалось состояние дыхания и окислительного фосфорилирования в митохондриях печени интактных в отношении опухолевого роста крыс и крыс-носи-

телей лимфосаркомы Плисса после курса введений противоопухолевого препарата Ф-11.

Показана способность препарата приводить к разобщению отмеченных процессов, которые у контрольных крыс менее выражены, чем у животных-опухоленосителей без лечебных воздействий. Это указывает на свойство препарата уменьшать онкогенные влияния в организме-опухоленосителе, заключающиеся в стимуляции дыхания и снижении образования АТФ.

УДК 615.241

СТИМУЛИРУЮЩАЯ И ОБЩЕУКРЕПЛЯЮЩАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ РАКА ЯИЧНИКОВ. *Фесюк Н. В.* «Фармакология и токсикология», вып. 7. К., «Здоров'я», 1972, стр. 105.

В работе приведены результаты стимулирующей и общеукрепляющей терапии при комплексном лечении 91 больной раком яичников. Показаны определенные преимущества комплексного лечения, включающего рациональное сочетание оперативных вмешательств, лучевых воздействий, химио- и гормонопрепаратов, а также стимулирующих и общеукрепляющих средств.

УДК 615.277.3+611.817.7

ВЛИЯНИЕ ЭТИМИДИНА НА НЕРВНЫЕ КЛЕТКИ ДОРСАЛЬНОГО И ВЕНТРАЛЬНОГО СЛУХОВЫХ ЯДЕР КРОЛИКА. *Гончаренко Л. Е., Степанова Л. В.* «Фармакология и токсикология», вып. 7. К., «Здоров'я», 1972, стр. 107.

Изучено влияние лечебных доз этимидина (0,125 *мг/кг* в течение 10 дней) на нервные клетки дорсального и вентрального слуховых ядер кролика. Установлены характер и динамика морфологических изменений вторых нейронов слуховой рефлекторной дуги, которые сводились к перераспределению хроматофильного вещества, к частичному его растворению в отдельных клетках (реже — к полному), вакуолизации нейроплазмы, набуханию ядра и изменению его тинкториальных свойств, прилеммальному смещению ядерного хроматина, к появлению на 30-е сутки нервных клеток в состоянии «хронического заболевания». Указанные изменения можно квалифицировать как адаптационно-компенсаторные, отражающие состояние торможения. Стабильность и динамическая определенность гистологических картин позволяет отнести их возникновение за счет влияния этимидина. Установленные изменения могут являться также причиной снижения реакции слухового анализатора. Иллюстраций — 1.

УДК 615.012:66.09+616.12

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ПОТРЕБНОСТИ В ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ ПРЕПАРАТАХ. *Бушкова М. Н., Загоровская Л. Т., Андржиевская Р. Д., Янишевская Н. А.* «Фармакология и токсикология», вып. 7. К., «Здоров'я», 1972, стр. 111.

Проведены исследования по составлению заказов на противоопухолевые лекарственные препараты на планируемый период. Изучены исходные показатели, необходимые для обоснованного прогнозирования потребности в лекарствах антибластического действия. Математическая обработка исходного статистического материала позволила установить расчетные параметры для прогнозирования потребности в рассматриваемой группе лекарств. Предложена методика исчисления потребности в противоопухолевых лекарственных препаратах.
Таблиц —1. Иллюстраций —1.

УДК 615.742—612.357.4

СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ ПРЕПАРАТОВ ЖЕЛЧНЫХ КИСЛОТ НА ЖЕЛЧЕОТДЕЛЕНИЕ И ХОЛАТООБРАЗОВАНИЕ У БЕЛЫХ КРЫС. *Дроговоз С. М.* «Фармакология и токсикология», вып. 7. К., «Здоров'я», 1972, стр. 114.

Изучалось влияние ряда соединений на процессы, характеризующие деятельность системы желчеобразования и желчеотделения.

Установлено, что препараты желчных кислот, в частности дегидрохолевой, дезоксихолевой и литохолевой, по своему специфическому влиянию (интенсивность желчеотделения и процесс холатообразования) отличаются друг от друга.

УДК 615.742:616.36—008.6

ВЛИЯНИЕ ДЕГИДРОХОЛЕВОЙ КИСЛОТЫ НА ИНТЕНСИВНОСТЬ ЖЕЛЧЕОТДЕЛЕНИЯ И СИНТЕЗ ЖЕЛЧНЫХ КИСЛОТ ПРИ СТАФИЛОКОККОВОЙ ИНТОКСИКАЦИИ. *Дроговоз С. М.* «Фармакология и токсикология», вып. 7. К., «Здоров'я», 1972, стр. 118.

В опытах на белых крысах установлено, что дегидрохолевая кислота резко ограничивает угнетающее действие стафилококкового токсина на желчеобразовательную функцию печени. При этом препарат проявляет выраженное и продолжительное холеретическое действие, стимулирует синтез желчных кислот, снимая тормозящее влияние токсина на образование дезоксихолевой и холевой кислот из холестерина, превращение дезоксихолевой кислоты в холевую и конъюгацию последней с таурином и гликоколом. Кроме того, в этих условиях дегидрохолевая кислота приводит к устранению гиперхолестеринохолии, увеличивает холато-холестериновый коэффициент и, таким образом, способствует восстановлению стабилизирующих свойств желчи. В меньшей мере действие дегидрохолевой кислоты сказывается на билирубиновыделении. По-видимому, при стафилококковых заболеваниях, протекающих с тяжелой интоксикацией, следует прибегать к желчегонным средствам как важному элементу комплексного лечения. Таблиц — 1.

УДК 615.596.1

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ СУММЫ ФЛАВОНОИДОВ МОЛОЧАЯ СТЕПНОГО. *Сила В. И., Кигель Т. Б.* «Фармакология и токсикология», вып. 7. К., «Здоров'я», 1972, стр. 121.

Изучался суммарный флавоноидный препарат, выделенный из молочая степного в Харьковском фармацевтическом институте. Были изучены токсические свойства препарата и действие его на сердечно-сосудистую систему, диурез и желчеотделительную функцию печени. Таблиц — 2.

УДК 615.252.349

ФАРМАКОДИНАМИКА БУТАМИДА. *Дейнека Г. К.* «Фармакология и токсикология», вып. 7. К., «Здоров'я», 1972, стр. 123.

Установлено, что бутамид имеет широкий диапазон гипогликемического действия, малотоксичен, не обладает кумулятивными свойствами. Препарат оказывает слабое угнетающее действие на сердечно-сосудистую систему, тонизирует гладкую мускулатуру кишечника и матки и не влияет на функцию яичников.

УДК 615.092.259

ИССЛЕДОВАНИЕ ЭСТРОГЕННЫХ СВОЙСТВ ПРОИЗВОДНЫХ ТРИПА-

РАОКСИФЕНИЛЭТИЛЕНА. *Козополянская М. М.* «Фармакология и токсикология», вып. 7. К., «Здоров'я», 1972, стр. 126.

Проведено исследование эстрогенных свойств 50 соединений, синтезированных в Харьковском научно-исследовательском институте эндокринологии и химии гормонов. Эти вещества представляют собой эфиры трипараоксифенилэтилена и органических кислот, а также их галоидозамещенные.

Эстрогенные свойства выявлены у большинства эфиров трипараоксифенилэтилена и алифатических, а также некоторых жирно-ароматических кислот. Наиболее активными из них являются эфиры трипараоксифенилэтилена и пропионовой кислоты. Введение хлора в молекулу эфиров трипараоксифенилэтилена и органических кислот усиливает их эстрогенное действие и увеличивает его продолжительность. Введение брома в молекулу этих эфиров не оказывает влияния на эстрогенные свойства полученных веществ. Эфиры трипараоксифенилэтилена и ароматических, а также стероидных кислот не обладают эстрогенными свойствами.

УДК 615—092.23+515—099.092

ИЗУЧЕНИЕ ТОКСИЧНОСТИ НЕКОТОРЫХ ВИТАМИННЫХ ПРЕПАРАТОВ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ. *Липкан Г. Н.* «Фармакология и токсикология», вып. 7. К., «Здоров'я», 1972, стр. 128.

В опытах на белых крысах изучена острая токсичность ряда препаратов, обладающих витаминными свойствами (витамины B_1, B_2, B_6, кокарбоксилаза, никотиновая, фолиевая, оротовая кислоты, рутин, галаскорбин). Наиболее токсичными оказались витамин B_1 и фолиевая кислота. Практически нетоксичны рутин и рибофлавин. Остальные препараты также обладают незначительной токсичностью. Таблиц — 2.

УДК 615.78;577.164.2;612.67

ВЛИЯНИЕ ТОФРАНИЛА НА ВЫДЕЛЕНИЕ АСКОРБИНОВОЙ КИСЛОТЫ С МОЧОЙ У КРЫС. *Лелюх В. М.* «Фармакология и токсикология», вып. 7. К., «Здоров'я», 1972, стр. 131.

Исследование выполнено на 32 нелинейных белых крысах в возрасте 15 мес. (взрослые) и 26 мес. (старые). Установлено, что старые крысы выделяют с мочой меньше аскорбиновой кислоты (в среднем $0{,}309 \pm 0{,}017$ *мг/100 г* веса за 24 часа) по сравнению со взрослыми животными ($0{,}347 \pm 0{,}063$ *мг/100 г* веса за 24 часа). Пероральное введение тофранила в дозе 40 *мг/кг* в течение 10 дней вызывает усиление выделения аскорбиновой кислоты с мочой в 1,3 раза у взрослых и в 1,6 раза у старых крыс. Тофранил в дозе 100 *мг/кг* в 2 раза снижает выделение аскорбиновой кислоты с мочой у взрослых крыс и вызывает гибель старых крыс. Эти данные свидетельствуют о двухфазном действии (индуцирующем и ингибирующем — в зависимости от введенной дозы) тофранила на микросомальные ферменты, метаболизирующие лекарства в печени. Таблиц — 1.

УДК 615.849.2

СОСТОЯНИЕ РЕТРАКЦИИ КРОВЯНОГО СГУСТКА ПРИ ДЛИТЕЛЬНОМ ИНКОРПОРИРОВАННОМ ОБЛУЧЕНИИ J^{131}. *Майданник Н. К.* «Фармакология и токсикология», вып. 7. К., «Здоров'я», 1972, стр. 133.

Длительное инкорпорированное облучение J^{131} нарушает процесс ретракции, что объясняется не только изменением количества и качества тромбоцитов, но и другими факторами, ответственными за механизм тромбообразования.

УДК 615.357

РАДИОИЗОТОПНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПАРЦИАЛЬНЫХ ФУНКЦИЙ ПОЧЕК ПОД ВЛИЯНИЕМ ПРЕДНИЗОЛОНА. *Романенко В. А., Москаленко Н. И.* «Фармакология и токсикология», вып. 7. К., «Здоров'я», 1972, стр. 134.

Изучена парциальная функция почек методами радиоиндикации у интактных кроликов в норме и под влиянием однократного введения преднизолона. Гломерулярная фильтрация определялась по клиренсу ДТПА, меченного иттербеим-169, и клиренсу эндогенного креатинина. Отмечена удовлетворительная корреляция этих показателей. О секреторной функции тубулярного аппарата почек судили по ренограмме с J^{131}-гиппураном, с помощью которого определяли и эффективный почечный кровоток.

Под влиянием 1 *мг/кг* преднизолона отмечено достоверное увеличение клубочковой фильтрации, канальцевой секреции и почечного кровотока, а также еще более достоверное уменьшение канальцевой реабсорбции, чем, по-видимому, и обусловлен диуретический эффект препарата.

УДК 617—001.4—085+615.356+615.272.7

ВЛИЯНИЕ ДЕКАМЕВИТА, ГЕРОТОНА И ПЕНТОКСИЛА НА ЗАЖИВЛЕНИЕ ЛИНЕЙНЫХ КОЖАНЫХ РАН У СТАРЫХ КРЫС. *Западнюк В. И., Фенчин К. М.* «Фармакология и токсикология», вып. 7. К., «Здоров'я», 1972, стр. 136.

В опытах на старых крысах изучено влияние поливитаминных препаратов (декамевита-1 и декамевита-2, примененных одновременно, декамевита-2, геротона) и пентоксила на прочность сращения линейных ран кожи, которую определяли ранотензиометром конструкции К. М. Фенчина.

Изучаемые препараты вводили с молоком один раз в сутки 7 дней до и 7 дней после нанесения ран.

На 4-е сутки после нанесения ран сила их сращения у подопытных животных по сравнению с контрольными возросла: под влиянием декамевита-1, и декамевита-2, примененных одновременно, — на 30,4%; под влиянием геронтона — на 15,7%; под влиянием декамевита-2 на 12,2%; под влиянием пентоксила — на 8,7%. Такая же закономерность отмечалась у крыс после нанесения им второй раны.

Полученные данные указывают на то, что ослабленная у старых крыс регенераторная способность может быть не только восстановлена, но и усилена назначением декамевита.

УДК 615.099.056:615.032.033

ПОГЛОЩЕНИЕ ПАРОВОЙ ФАЗЫ ФОСФОРОРГАНИЧЕСКИХ ПЕСТИЦИДОВ В ДЫХАТЕЛЬНЫХ ОРГАНАХ ЖИВОТНЫХ. *Кучак Ю. А.* «Фармакология и токсикология», вып. 7. К., «Здоров'я», 1972, стр. 140.

В работе представлены материалы по динамике поглощения паровой фазы бутифоса, метилмеркаптофоса, хлорофоса и рогора в дыхательных органах кроликов. На специальной электромеханической установке изучался процесс сорбции пестицидов в зависимости от изменения частоты дыхания, физической нагрузки и величины исходной концентрации препаратов во вдыхаемом воздухе. Полученные данные могут быть использованы для обоснования реальной и потенциальной опасности концентрации пестицидов в атмосферном воздухе.

УДК 615.916.1

ИЗМЕНЕНИЕ КРОВЯНОГО ДАВЛЕНИЯ И ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАММЫ

ПРИ ИНТОКСИКАЦИИ КАРБАМИНОВЫМИ ПЕСТИЦИДАМИ. *Матохнюк Л. А.* «Фармакология и токсикология», вып. 7. К., «Здоров'я», 1972, стр. 143.

В опытах на белых крысах изучалось влияние производных карбаминовой кислоты (карбина, севина), тио- (ялана и эптама) и дитиокарбаминовой кислоты (ТМТД и манеба) на сердечно-сосудистую систему и дыхание.

Установлено, что в острых и хронических опытах карбаминовые пестициды вызывают ваготропный эффект, характеризующийся урежением дыхания и сердцебиения, увеличением вольтажа зубца *R*, гипотонией. Кроме того, в хроническом эксперименте обнаруживается гипоксия.

УДК 615.916.1

МАТЕРИАЛЫ ПО ТОКСИКОЛОГИИ КУПРОЦИНА. *Цапко В. Г.* «Фармакология и токсикология», вып. 7. К., «Здоров'я», 1972, стр. 146.

Изучена токсичность карбаминового пестицида купроцина. При введении в желудок купроцин малотоксичен для белых мышей и крыс. Местнораздражающим действием не обладает. При однократном введении в желудок в дозе 5000 *мг/кг* отмечено понижение активности холинэстеразы печени и угнетение антитоксической функции последней. При длительном введении через желудочно-кишечный тракт в дозе 500 *мг/кг* у крыс отмечено снижение активности трансаминазы сыворотки крови и нарушение белковообразовательной функции печени.

Можно предположить, что выявленные изменения связаны со структурными особенностями молекулы купроцина.

УДК 615.777.11

ВЛИЯНИЕ НЕКОТОРЫХ ХЛОРОРГАНИЧЕСКИХ ИНСЕКТИЦИДОВ НА БЕЛКОВЫЙ СОСТАВ СЫВОРОТКИ КРОВИ. *Осинская Л. С.* «Фармакология и токсикология», вып. 7. К., «Здоров'я», 1972, стр. 148.

Изучалось содержание общего белка в сыворотке крови и его фракций при воздействии на организм белых крыс ДДТ и гептахлора в дозах $^1/_2$ $ЛД_{50}$ на протяжении 3 недель, 1,5 и 4 месяцев.

Установлено, что выраженная диспротеинемия, заключающаяся в уменьшении содержания альбуминов и увеличении количества всех глобулиновых фракций, наступает при затравке ДДТ и гептахлором в течение 4 месяцев. Общий белок сыворотки крови на протяжении периода затравки указанными ядами остается в пределах нормы.

УДК 615.781.1+615.099

ДЕЙСТВИЕ ПАРОВ МЕТИЛХЛОРОФОРМА НА ОРГАНИЗМ ЖИВОТНЫХ. *Цапко В. Г., Раппопорт М. Б.* «Фармакология и токсикология», вып. 7. К., «Здоров'я», 1972, стр. 149.

Изучение действия на организм животных метилхлороформа показало отсутствие существенных сдвигов со стороны гематологических, биохимических и физиологических показателей, однако обнаружены обратимые морфологические изменения внутренних органов (печени, почек, легких, сердца) и головного мозга.

УДК 615.9—099+616.36—099

ВЛИЯНИЕ МЕТИЛУРАЦИЛА НА ФУНКЦИЮ ПЕЧЕНИ КРОЛИКОВ,

ОТРАВЛЕННЫХ ДИХЛОРЭТАНОМ. *Нацюк М. В., Черпуха Ф. С.* «Фармакология и токсикология», вып. 7. К., «Здоров'я», 1972, стр. 151.

В опытах на кроликах изучалось влияние метилурацила на функцию печени после острого перорального отравления дихлорэтаном.

Исследования показали, что острое отравление дихлорэтаном ведет к нарушению антитоксической функции печени, повышению содержания билирубина, активности трансаминаз в сыворотке крови, нарушению состава белковых фракций.

Введение метилурацила (100 *мг/кг)* способствовало более быстрой нормализации всех изучаемых показателей. Лечебный эффект метилурацила при данной патологии можно объяснить его способностью стимулировать регенеративные процессы в печени.

Полученные данные позволяют рекомендовать метилурацил для использования в комплексном лечении острых отравлений дихлорэтаном. Таблиц — 1.

УДК 615.9:547.821:612.015.33

ВЛИЯНИЕ ОСТРОГО ОТРАВЛЕНИЯ ПИРИДИНОМ НА ОБМЕН АММИАКА В ПЕЧЕНИ И ПОЧКАХ. *Болонова Л. Н.* «Фармакология и токсикология», вып. 7. К., «Здоров'я», 1972, стр. 153.

Установлено, что под влиянием пиридина содержание аммиака, глютамина и амидного азота белков в печени крыс не изменялось; концентрация аденозинтрифосфата через сутки после затравки снижалась на 24,3% ($p<0,01$), а к концу третьих суток восстанавливалась до исходного уровня.

В почках отравленных животных содержание аммиака, амидного азота белков и аденозинтрифосфата колебалось в пределах нормы. Концентрация глютамина к концу первых суток интоксикации практически не изменялась ($p<0,1$), а к исходу третьих суток возрастала на 22,7% ($p<0,05$). Изменения в содержании аммиака в моче имели противоположную направленность. На основании этих данных, а также данных выживаемости крыс и динамики выведения пиридина с мочой можно полагать, что при остром отравлении пиридином отмечается фазное изменение активности глютаминазы. При тяжелом отравлении она угнетается, вследствие чего почки теряют способность образовывать аммиак и тем самым принимать участие в поддержании кислотно-щелочного равновесия в организме. Таблиц — 2.

УДК 615.859.9

ВЛИЯНИЕ АРОМАТИЧЕСКИХ НИТРО-, ХЛОР- И АМИНОСОЕДИНЕНИЙ НА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТУЮ СИСТЕМУ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ. *Лабунский В. В.* «Фармакология и токсикология», вып. 7. К., «Здоров'я», 1972, стр. 156.

Установлено, что в условиях острого и подострого отравления анилин, нитробензол, п-ХА и пара-нитрохлорбензол вызывают определенные патологические сдвиги в функции сердечно-сосудистой системы, заключающиеся в падении артериального давления, уменьшении содержания гликогена в миокарде.

Сравнительный токсикологический анализ данных показал, что повреждающее действие ароматических соединений на сердечно-сосудистую систему усиливается с появлением хлора в молекуле анилина и нитробензола.

УДК 615.9:616—07

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЦЕННОСТЬ РАЗЛИЧНЫХ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ ДЕРИВАТОВ ГЕМОГЛОБИНА В УСЛОВИЯХ ОСТРО-

ГО И ПОДОСТРОГО ОТРАВЛЕНИЯ АНИЛИНОМ, НИТРОБЕНЗОЛОМ И ИХ ХЛОРПРОИЗВОДНЫМИ. *Звездай В. И.* «Фармакология и токсикология», вып. 7. К., «Здоров'я», 1972, стр. 159.

Установлено, что для острого и подострого отравления анилином, парахлоранилином, нитробензолом и пара-нитрохлорбензолом характерно развитие сульфгемоглобинемии и нитрооксигемоглобинемии, нарушение устойчивости молекулы гемоглобина на фоне метгемоглобинемии с появлением телец Гейнца и анемии. Наиболее закономерной и стойкой среди всех наблюдавшихся сдвигов оказалась сульфгемоглобинемия. К ней по своей диагностической значимости примыкает метгемоглобинемия и нитрооксигемоглобинемия. Такие показатели, как гемоглобин, коэффициент нативности молекулы гемоглобина, коэффициент Гюфнера и тельца Гейнца могут использоваться как вспомогательные для целей диагностики указанных форм отравления анилином, нитробензолом и их хлорпроизводными.

УДК 615.23

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА АНТИГИПОКСИЧЕСКИХ СВОЙСТВ ПРОИЗВОДНЫХ ФЕНАЗИНА. *Виноградов В. М., Розум Ю. С., Нацюк М. В., Пастушенков Л. В., Рачинский Л. Ф., Руденко В. Н., Смирнова С. М.* «Фармакология и токсикология», вып. 7. К., «Здоров'я», 1972, стр. 163.

Осуществлен синтез 20 производных феназина, часть из которых обладает высокими электронакцепторными свойствами. Сравнительная оценка препаратов произведена на моделях гематической (отравление нитритом натрия) и гистотоксической (отравление цианидом калия) гипоксии. Защитный эффект феназинов обусловлен их способностью ускорять редукцию метгемоглобина и восстанавливать клеточное дыхание, ингибированное цианидом. Обсуждается вероятный механизм этого эффекта и суммированы другие данные, свидетельствующие о наличии у феназинов общей антигипоксической активности. Таблиц — 2.

УДК 615—092.259

К ВОПРОСУ О ПРИМЕНЕНИИ НЕКОТОРЫХ ТИОЛОВЫХ ПРЕПАРАТОВ ПРИ ОТРАВЛЕНИИ АНИЛИНОМ. *Войтенко Г. Н.* «Фармакология и токсикология», вып. 7. К., «Здоров'я», 1972, стр. 168.

Установлено, что подкожное введение анилина собакам в дозе 0,03 *мл/кг* сопровождается повышением концентрации метгемоглобина в крови.

Однократное введение цистеамина в дозе 0,5 *г* подкожно одновременно с введением анилина (0,03 *мл/кг*) в некоторый степени тормозит развитие метгемоглобинемии.

Полученные данные позволяют предположить, что среди тиоловых соединений могут быть найдены препараты, дающие высокий редуцирующий эффект в условиях воздействия на организм анилина. Таблиц — 2.

УДК 615.015.11

К ТОКСИКОЛОГИЧЕСКОЙ ХАРАКТЕРИСТИКЕ СОЛЯНОКИСЛОГО ПАРА-ФЕНЕТИДИНА И ХЛОРИСТОГО 5-ЭТОКСИФЕНИЛ-1,2-ТИАЗТИОНИЯ — ПРОДУКТОВ ПРОИЗВОДСТВА КУБОВОГО КРАСИТЕЛЯ ТИОИНДИГО ОРАНЖЕВОГО «КХ». *Василенко Н. М., Наконечный А. А.* «Фармакология и токсикология», вып. 7. К., «Здоров'я», 1972, стр. 170.

Работа посвящена экспериментальному изучению токсикологических особенностей двух химических веществ — солянокислого пара-фенетидина (СПФ) и хлористого 5-этоксифенил-1,2-тиазтиония (ХТТ), относящихся к числу основных химических вредностей в производстве кубового красителя тиоиндиго оранжевого «КХ».

$ЛД_{50}$ при подкожном введении для СПФ и ХТТ были соответственно равны 0,62 и 1,75 *г/кг* веса. Кумулятивными свойствами указанные вещества не обладают. В условиях подострого и хронического отравления при подкожном введении обнаружено, что СПФ оказывает анемизирующее действие на фоне метгемоглобинемии, дает гепатотоксический эффект и поражает почки. В условиях хронического ингаляционного воздействия испытаны две концентрации СПФ — 5 и 1 *мг/м*^{3}.

Концентрация 5 *мг/м*^{3} оказывает выраженное токсическое действие, а 1 *мг/м*^{3} — вызывает лишь преходящие функциональные сдвиги, то есть близка к пороговой. Поэтому предельно допустимая концентрация (ПДК) СПФ в воздухе рабочих помещений должна быть ниже 1 *мг/м*^{3}.

УДК 615.0,92,259:015.717.777:9

КАРДИОТОКСИЧЕСКИЕ СДВИГИ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ СОВМЕСТНОМ ВОЗДЕЙСТВИИ НА ОРГАНИЗМ ХИМИЧЕСКОГО ВЕЩЕСТВА, ВЫСОКОЙ ТЕМПЕРАТУРЫ И ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКИ. *Савицкий И. В., Касьян С. Д.* «Фармакология и токсикология», вып. 7. К., «Здоров'я», 1972, стр. 175.

Установлено, что при комбинированном воздействии соединений кобальта и высокой температуры воздушной среды отмечались выраженные изменения со стороны показателей веса и температуры тела, потребления кислорода, морфологии крови, содержания сульфгидрильных групп и белковых фракций сыворотки крови. Клинические признаки интоксикации, гибель животных отмечалсь раньше всего и в большей степени при комбинированном действии химического и термического агентов. Применение дозированной физической нагрузки также приводило к значительным изменениям со стороны сердечно-сосудистой системы. Полученные данные обосновывают необходимость учета особенностей комбинированного действия производственных факторов при гигиенической оценке условий труда и нормировании соединений кобальта в конкретной производственной обстановке.

УДК 616.993.192.1—06:616.8—091

К ВОПРОСУ О ГИСТОЛОГИЧЕСКОМ ОТОБРАЖЕНИИ НЕЙРОИНТОКСИКАЦИЙ, ВЫЗВАННЫХ ХИМИЧЕСКИМИ И БИОЛОГИЧЕСКИМИ ФАКТОРАМИ. *Квитницкий-Рыжов Ю. Н., Гершман Р. Н.* «Фармакология и токсикология», вып. 7. К., «Здоров'я», 1972, стр. 177.

Показано, что заражение токсоплазмами и введение токсоплазменного токсина вызывают цереброваопатию и преобладающую энцефаломиелопатию (процесс первично-дистрофического характера); во 2-м варианте опытов присоединяется поражение периферических нервов. Одно- и многократное введение токсотоксина обусловливает то же основное проявление структурной реакции, что и заражение токсоплазмами — тенденцию к гранулемообразованию в веществе головного мозга.

Подчеркивается необходимость дальнейшей разработки вопроса о тонких закономерностях зависимости структурных изменений нервной системы в условиях нейроинтоксикаций от природы повреждающего агента (выявление своеобразия ответов на воздействие химических и биологических факторов). При-

водится краткая сравнительная характеристика гистопатологической картины нервной системы при интоксикациях, вызванных биологическими (токсоплазмоз) и химическими факторами. Высказывается предположение, что структурные изменения нервной системы в условиях нейроинтоксикаций наряду с очевидной зависимостью от характера действующей вредности, предопределяются и особенностями биологического субстрата. Иллюстраций — 1.

УДК 615.099.92

ИЗОФЕРМЕНТЫ ЛАКТАТДЕГИДРОГЕНАЗЫ ПЕЧЕНИ КРЫС ПРИ ОТРАВЛЕНИИ СУЛЕМОЙ. *Петрунь Н. М., Тюленева Г. В.* «Фармакология и токсикология», вып. 7. К., «Здоров'я», 1972, стр. 182.

В опытах на белых крысах-сáмцах изучены изменения изоферментного спектра лактатдегидрогеназы (ЛДГ) в печени при сулемовом отравлении организма. Раствор сулемы из расчета 100 *мкг* на 100 *г* веса животного вводили внутривенно ежедневно на протяжении 5 дней.

Установлено, что у крыс, подвергшихся многократному введению сулемы, происходит некоторое перераспределение активности отдельных изоформ ЛДГ. Так, в первые 2—4 дня активность $ЛДГ_1$, $ЛДГ_3$ и $ЛДГ_5$ существенно снижалась. В то же время активность остальных изоформ ($ЛДГ_2$ и $ЛДГ_4$), возросла. К 23-му дню после введения сулемы практически все изоформы ЛДГ, за исключением $ЛДГ_3$, возвращались к норме. Таблиц — 1.

УДК 615.246.9

ВЛИЯНИЕ ТИОЛОВЫХ СОЕДИНЕНИЙ НА БЕЛКОВЫЙ СОСТАВ СЫВОРОТКИ КРОВИ. *Голота Л. Г.* «Фармакология и токсикология», вып. 7. К., «Здоров'я», 1972, стр. 184.

Изучено влияние терапевтических и токсических доз дитиолов — унитиола, 2-(β, γ-димеркаптопропокси)-этансульфоната натрия и БАЛа на содержание общего белка и белковых фракций сыворотки крови.

Введение интактным животным дитиоловых соединений в терапевтических дозах не влияло на количественный состав белковых фракций сыворотки крови и содержание общего белка. Токсические дозы дитиолов вызывали диспротеинемию, которая сопровождалась уменьшением количества альбуминов, увеличением α-, β- и γ-глобулинов, снижением альбуминово-глобулинового коэффициента. Наиболее выраженные изменения отмечены после введения токсических доз БАЛа.

УДК 611:81+615.9—0,85.7

СТРУКТУРНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ АСТРОЦИТАРНОЙ ГЛИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА КРОЛИКОВ ПРИ ВВЕДЕНИИ ТОКСИЧЕСКИХ ДОЗ МЕКАПТИДА. *Гончаренко Л. Е.* «Фармакология и токсикология», вып. 7. К., «Здоров'я», 1971, стр. 185.

Исследован головной мозг семи кроликов, получивших одноразово токсическую дозу мекаптида (5 и 10 *г/кг*). Установлено, что введение препарата в дозе 10 *г/кг* вызывает угнетение астроглии. При введении меньшей токсической дозы на 1—3-и сутки также обнаруживается угнетение астроглии, сменяющееся на 5—20-е сутки ее активацией (прогрессивная реакция части астроцитов). Изменения астроглии выявились на фоне морфологических признаков нарушения гемодинамики мозга и дистрофических изменений нервных клеток и волокон.

Иллюстраций —1.

УДК 615.739.15—099

ВЛИЯНИЕ ТЕТРАЭТИЛСВИНЦА НА СОДЕРЖАНИЕ ВОДОРАСТВОРИМЫХ БЕЛКОВ И НУКЛЕИНОВЫХ КИСЛОТ В ТКАНЯХ КРОЛИКОВ. *Гинцбург М. Б., Котляревская В. А.* «Фармакология и токсикология», вып. 7. К., «Здоров'я», 1972, стр. 188.

Установлено, что интоксикация ТЭС не сопровождается изменениями в содержании растворимых белков в тканях печени, почек и мышц. В этих же условиях содержание ДНК уменьшено в ткани мозга и увеличено в тканях печени и селезенки.

Полученные результаты дают основание предположить, что исследуемые биологические субстраты не являются основной точкой приложения действия ТЭС в организме.

УДК 615.7:615.015.11:611—013.9

ЭМБРИОТОКСИЧЕСКОЕ И ТЕРАТОГЕННОЕ ДЕЙСТВИЕ БИСЧЕТВЕРТИЧНЫХ АММОНИЕВЫХ СОЛЕЙ 2-(β-ДИАЛКИЛАМИНОЭТИЛ)-ПИРИДИНА. *Бариляк И. Р., Тараховский М. Л.* «Фармакология и токсикология», вып. 7. К., «Здоров'я» 1972, стр. 189.

В опытах на белых беспородных мышах исследовано повреждающее (эмбриотоксическое и тератогенное) действие пяти бисчетвертичных производных пиридина. Препараты вводили однократно на 1, 9 или 13-й день беременности в дозе, соответствующей $^1/_3$ $ЛД_{50}$. Показано, что наиболее выраженным повреждающим действием на внутриутробный плод обладает дийодэтилат 2-(β-диметиламиноэтил)-пиридина. Замена метильных групп в атоме азота на этильные, включение аминогруппы в морфолиновый или пиперидиновый гетероцикл приводит к ослаблению как тератогенных, так и эмбриотоксических свойств препарата. Параллелизма между токсическим действием препаратов на плод и на взрослый организм не отмечено.

УДК 615.7:611—013.9

К ВОПРОСУ О ВЛИЯНИИ ДИМЕТИЛСУЛЬФОКСИДА НА ЭМБРИОНАЛЬНОЕ РАЗВИТИЕ. *Бариляк И. Р., Лесюк В. С.* «Фармакология и токсикология», вып. 7. К., «Здоров'я», 1972, стр. 192.

В опытах на куриных зародышах, белых крысах и мышах исследовано влияние димексида в больших дозах на эмбриональное развитие. Показано, что препарат оказывает эмбриотоксическое действие на куриные и мышиные эмбрионы, которое зависит от дозы вещества, однако не приводит к возникновению аномалий развития у зародышей исследованных видов животных.

УДК 615.9:612.26:616.61

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ РАЗЛИЧНЫХ СУБСТРАТОВ ДЫХАНИЯ В ПОЧКАХ КРЫС ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ НЕФРОЗЕ. *Никулина Г. Г.* «Фармакология и токсикология», вып. 7. К., «Здоров'я», 1972, стр. 193.

Изучались изменения использования субстратов дыхания (α-кетоглутаровая, яблочная, янтарная, лимонная и пировиноградная кислоты) в митохондриях почек крыс при сулемовом нефрозе.

Опыты проводились на белых крысах, которым ежедневно в течение 5 дней вводили внутривенно водный раствор сулемы из расчета 0,1 *мг* на 100 *г* веса.

Интенсивность поглощения кислорода при использовании разных субстратов дыхания изучали манометрически в аппарате Варбурга.

Установлено, что при сулемовом нефрозе в митохондриях почек крыс происходит нарушение существующей корреляции в использовании разных субстратов дыхания. При этом утилизация пирувата, α-кетоглутарата и цитрата мало изменялась. В то же время поглощение кислорода при использовании малата как субстрата дыхания на ранних стадиях токсического поражения снижалось на 9,5%, а в более отдаленные, наоборот, превышало исходный уровень на 18%. За счет приспособительного перераспределения использования различных субстратов дыхания в значительной мере увеличивалось поглощение кислорода в среде, содержащей сукцинат (на 79%), почка получала резервные возможности функционировать в неблагоприятных условиях.

УДК 615.032.2

МЕЖДУНАРОДНЫЙ КОНТРОЛЬ НАД ТОКСИЧЕСКИМИ СВОЙСТВАМИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ. *Ходаков Н. Б.* «Фармакология и токсикология», вып. 7. К., «Здоров'я», 1972, стр. 196.

В работе приводятся данные о токсическом влиянии лекарственных веществ на организм, связанном с отсутствием надлежащего контроля до поступления их в аптечную сеть и при продаже. Рассматриваются пути и возможности международного контроля над токсическим действием лекраств.

УДК 615.90

ВОЗМОЖНЫЙ СПОСОБ СТАБИЛИЗАЦИИ ПЕНИЦИЛЛИНА ТИОЛОВЫМИ СОЕДИНЕНИЯМИ. *Починок В. Я., Портнягина В. А.* «Фармакология и токсикология», вып. 7. К., «Здоров'я», 1972, стр. 197.

Исследовано влияние меркаптосоединений 2,3-димеркаптопропоксиэтансульфоната натрия и 2,3-димеркаптопропансульфоната натрия на пенициллин.

В результате проведенных опытов показано, что раствор пенициллина снизил антибактериальную активность в 1000—2000 раз через 7 дней в условиях хранения его при температуре 19—25° С. Растворы пенициллина в смеси с тиоловыми соединениями сохраняли первоначальную активность (50 000 ед. в 1 *мл*) в течение 2,5 месяца.

УДК 615.90

О ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ТИОЛОВЫХ СОЕДИНЕНИЙ ДЛЯ ПОДАВЛЕНИЯ УСТОЙЧИВОСТИ СТАФИЛОКОККОВ К АНТИБИОТИКАМ. *Починок В. Я., Горпиненко Л. Я., Портнягина В. А.* «Фармакология и токсикология», вып. 7. К., «Здоров'я», 1972, стр. 198.

Исследовалась возможность применения тиоловых препаратов в смеси с антибиотиками для инактивации стафилококков, устойчивых к антибиотикам. Опыты проводились in vitro.

В качестве тиоловых соединений использованы 2,3-димеркаптопропоксиэтансульфонат натрия и 2,3-димеркаптопропансульфонат натрия. В опыте было 44 штамма стафилококков, выделенных из слизистой оболочки зева у персонала производства антибиотиков. Исследования проводили по общепринятой методике со стандартными дисками с антибиотиками.

В результате проведенных исследований обнаружено выраженное увеличение диаметра зон бактериостатического действия четырех антибиотиков (пенициллин, стрептомицин, биомицин, левомицитин) в присутствии 2,3-димеркаптопропоксиэтансульфоната натрия.

СОДЕРЖАНИЕ

ВОПРОСЫ ФАРМАКОЛОГИИ

ВОПРОСЫ ТОКСИКОЛОГИИ

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ УССР

Фармакология и токсикология

Республиканский межведомственный сборник

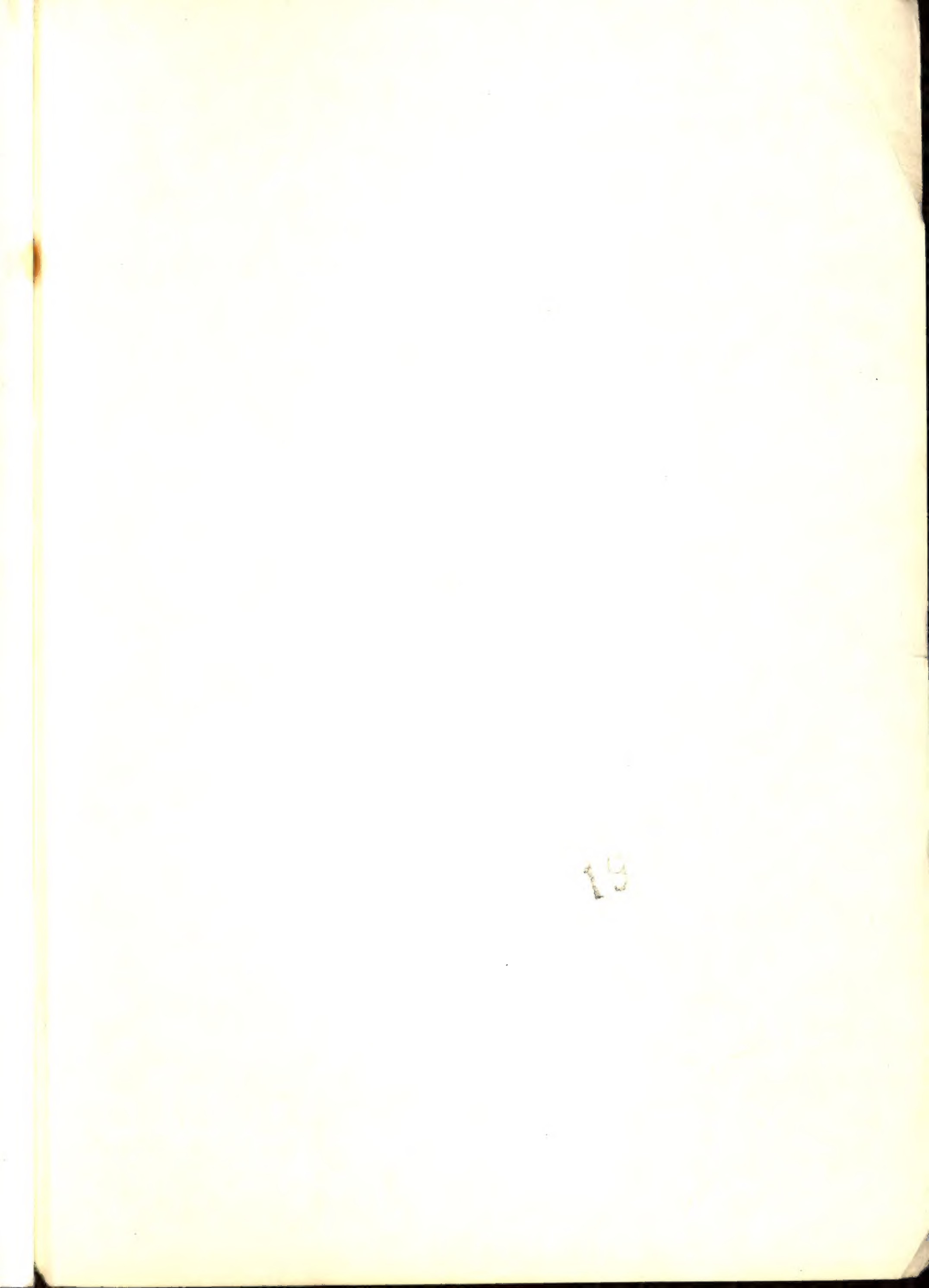
Выпуск 7

Редактор издательства В. М. Вакуленко
Оформление художника Г. И. Головченко
Художественный редактор Н. Ф. Кормыло
Технический редактор В. П. Бойко
Корректоры Е. Я. Котляр, З. И. Грищенко

БФ10372. Заказ 4426. Сдано в набор 4/I. 1972 г. Подписано к печати 24/IV. 1972 г. Формат 60×84[1]/16. Тираж 1600. Уч.-изд. л. 14,76. Физ. печ. л. 14,0. Усл. печ. л. 13,02.
Бумага № 1. Цена 1 руб. 78 коп.

Издательство «Здоров'я», г. Киев, ул. Кирова, 7.

4-я военная типография.


19

1 руб. 78 коп.

